



IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: CUBERES ALTISEN et al.

Group No.:

Serial No.: 10/804,558

Filed: March 19, 2004

Examiner:

For: SUBSTITUTED AZETIDINE COMPOUNDS, THEIR
PREPARATION AND USE AS MEDICAMENTS

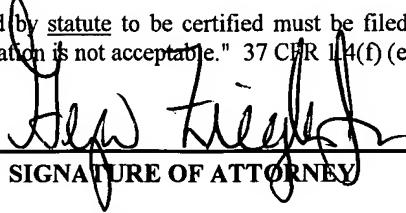
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, VA 22313-1450

TRANSMITTAL OF CERTIFIED COPY

Attached please find the certified copy of the foreign application from which priority is claimed for this case:

Country : Spain
Application Number : 200400379
Filing Date : February 17, 2004

WARNING: "When a document that is required by statute to be certified must be filed, a copy, including a photocopy or facsimile transmission of the certification is not acceptable." 37 CFR 1.4(f) (emphasis added.)



SIGNATURE OF ATTORNEY

Geza C. Ziegler, Jr.

Type or print name of attorney

Perman & Green, LLPP.O. Address425 Post Road, Fairfield, CT 06824

Customer No.: 2512

NOTE: The claim to priority need be in no special form and may be made by the attorney or agent if the foreign application is referred to in the oath or declaration as required by 1.63.

(Transmittal of Certified Copy [5-4])

THIS PAGE BLANK (USPTO)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



CERTIFICADO OFICIAL

Por la presente certifico que los documentos adjuntos son copia exacta de la solicitud de PATENTE de INVENCION número 200400379, que tiene fecha de presentación en este Organismo el 17 de Febrero de 2004.

Madrid, 20 de Abril de 2004

El Director del Departamento de Patentes
e Información Tecnológica.

P.D.

A handwritten signature in black ink, appearing to read "CARMEN LENCE REJA".

CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT

BEST AVAILABLE COPY

THIS PAGE BLANK (USPTO)



MINISTERIO
DE CIENCIA
Y TECNOLOGÍA



Oficina Española
de Patentes y Marcas

INSTANCIA DE SOLICITUD

(1) MODALIDAD: <input checked="" type="checkbox"/> PATENTE DE INVENCIÓN <input type="checkbox"/> MODELO DE UTILIDAD		NUMERO DE SOLICITUD P200400379				
(2) TIPO DE SOLICITUD: <input type="checkbox"/> ADICIÓN A LA PATENTE <input type="checkbox"/> SOLICITUD DIVISIONAL <input type="checkbox"/> CAMBIO DE MODALIDAD <input type="checkbox"/> TRANSFORMACIÓN SOLICITUD PATENTE EUROPEA <input type="checkbox"/> PCT: ENTRADA FASE NACIONAL		(3) EXP. PRINCIPAL O DE ORIGEN: MODALIDAD N.º SOLICITUD FECHA SOLICITUD				
		OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS Dpto. SECRETARÍA GENERAL FOTOGRAFÍA Paseo de la Castellana, 1 • Madrid 28071				
		FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LA O.E.P.M.				
		FECHA Y HORA DE PRESENTACIÓN EN LUGAR DISTINTO O.E.P.M.				
		(4) LUGAR DE PRESENTACIÓN: MADRID CÓDIGO 28				
(5) SOLICITANTE (S). APELLIDOS O DENOMINACIÓN SOCIAL LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A.		NOMBRE NACIONALIDAD CÓDIGO PAÍS DNI/CIF CNAE PYME ESPAÑOLA ES A-08037236 4				
(6) DATOS DEL PRIMER SOLICITANTE: DOMICILIO Avd. Mare de Déu de Montserrat 221 LOCALIDAD BARCELONA PROVINCIA BARCELONA PAÍS RESIDENCIA ESPAÑA NACIONALIDAD española		TELÉFONO FAX CORREO ELECTRÓNICO CÓDIGO POSTAL 08041 CÓDIGO PAÍS ES CÓDIGO PAÍS ES				
(7) INVENTOR (ES): APELLOS		NOMBRE		NACIONALIDAD		CÓDIGO PAÍS
(8) <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE ES EL INVENTOR <input type="checkbox"/> EL SOLICITANTE NO ES EL INVENTOR O ÚNICO INVENTOR		(9) MODO DE OBTENCIÓN DEL DERECHO: <input type="checkbox"/> INVENC. LABORAL <input type="checkbox"/> CONTRATO <input type="checkbox"/> SUCESIÓN				
(10) TÍTULO DE LA INVENCIÓN: COMPUESTOS AZETIDINICOS SUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.						
(11) EFECTUADO DEPÓSITO DE MATERIA BIOLÓGICA: <input type="checkbox"/> SI <input checked="" type="checkbox"/> NO						
(12) EXPOSICIONES OFICIALES: LUGAR FECHA						
(13) DECLARACIONES DE PRIORIDAD: PAÍS DE ORIGEN		CÓDIGO PAÍS	NÚMERO	FECHA		
(14) EL SOLICITANTE SE ACODE AL APLAZAMIENTO DE PAGO DE TASAS PREVISTO EN EL ART. 162. LEY 11/86 DE PATENTES <input type="checkbox"/>						
(15) AGENTE /REPRESENTANTE: NOMBRE Y DIRECCIÓN POSTAL COMPLETA. (SI AGENTE P.I., NOMBRE Y CÓDIGO) (RELLÉNESE, ÚNICAMENTE POR PROFESIONALES) ANGEL DAVILA BAZ 544/4 (c/Goya No.11, 28001 MADRID)						
(16) RELACIÓN DE DOCUMENTOS QUE SE ACOMPAÑAN: <input checked="" type="checkbox"/> DESCRIPCIÓN N.º DE PÁGINAS: 71 PRV <input checked="" type="checkbox"/> DOCUMENTO DE REPRESENTACIÓN <input checked="" type="checkbox"/> N.º DE REIVINDICACIONES: 29 PRV <input checked="" type="checkbox"/> JUSTIFICANTE DEL PAGO DE TASA DE SOLICITUD <input type="checkbox"/> DIBUJOS. N.º DE PÁGINAS: <input type="checkbox"/> HOJA DE INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA <input type="checkbox"/> LISTA DE SECUENCIAS N.º DE PÁGINAS: <input type="checkbox"/> PRUEBAS DE LOS DIBUJOS <input type="checkbox"/> RESUMEN <input type="checkbox"/> CUESTIONARIO DE PROSPECCIÓN <input type="checkbox"/> DOCUMENTO DE PRIORIDAD <input type="checkbox"/> OTROS: PRESENTACION PROVISIONAL <input type="checkbox"/> TRADUCCIÓN DEL DOCUMENTO DE PRIORIDAD					FIRMA DEL SOLICITANTE O REPRESENTANTE VER COMUNICACIÓN	
					FIRMA DEL FUNCIONARIO	
NOTIFICACIÓN SOBRE LA TASA DE CONCESIÓN: Se le notifica que esta solicitud se considerará retirada si no procede al pago de la tasa de concesión; para el pago de esta tasa dispone de tres meses a contar desde la publicación del anuncio de la concesión en el BOPI, más los diez días que establece el art. 81 del R.D. 2245/1986.						



(12)

SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN

P200400329

(31) NÚMERO	DATOS DE PRIORIDAD (32) FECHA	(33) PAÍS	(22) FECHA DE PRESENTACIÓN
(71) SOLICITANTE (S) LABORATORIOS DEL DR. ESTEVE, S.A. DOMICILIO Av. Mare de Deu de Montserrat 221, 08041 BARCELONA			(62) PATENTE DE LA QUE ES DIVISORIA
(72) INVENTOR (ES)			
(51) Int. Cl.		GRÁFICO (SÓLO PARA INTERPRETAR RESUMEN)	
(54) TÍTULO DE LA INVENCIÓN COMPUESTOS AZETIDINICOS SUSTITUIDOS, SU PREPARACION Y SU APLICACION COMO MEDICAMENTOS.			
(57) RESUMEN			

Compuestos azetidínicos sustituidos, su preparación y su aplicación como medicamentos

La presente invención se refiere a compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula

5 general (I), a métodos para su preparación, a medicamentos que comprenden estos compuestos así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de humanos y animales.

Los cannabinoides son compuestos derivados de la planta cannabis sativa,

10 generalmente conocida como marihuana. El compuesto químico más activo de los cannabinoides de origen natural es el tetrahidrocannabinol (THC), particularmente Δ^9 -THC.

Estos cannabinoides de origen natural, así como sus análogos sintéticos,

15 promueven sus efectos fisiológicos a través de la unión a receptores acoplados a la proteína G, los denominados receptores de cannabinoides.

En la actualidad, se han identificado y clonado dos claros tipos de receptores que se unen a los cannabinoides tanto naturales como sintéticos. Estos receptores,

20 designados CB₁ y CB₂, están implicados en una serie de procesos fisiológicos y fisiopatológicos en humanos y animales, por ej. procesos relacionados con el sistema nervioso central, sistema inmunológico, sistema cardiovascular, sistema endocrino, sistema respiratorio, tracto gastrointestinal o reproducción, como se describe por ej. en Hollister, Pharm. Rev. 38, 1986, 1-20; Reny y Singha, Prog. Drug. Res., 36, 71-114, 1991; Consroe and Sandyk, en Marijuana/Cannabinoids, Neurobiology and Neurophysiology, 459, Murphy L. y Barthe A. Eds., CRC Press, 1992.

Por tanto, los compuestos que presenten alta afinidad de enlace a estos receptores de cannabinoides y que sean adecuados para modular estos receptores son útiles para la prevención y/o tratamiento de trastornos relacionados con los receptores de cannabinoides.

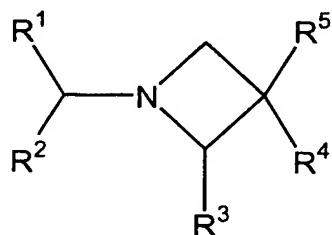
Por consiguiente, un objetivo de la presente invención fue proporcionar nuevos compuestos adecuados, en particular, como sustancias activas en medicamentos, preferiblemente en medicamentos para la modulación de los receptores cannabinoides, particularmente receptores cannabinoides 1 (CB₁). Preferiblemente

5 dichos medicamentos deberían ser adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmunológico, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o la reproducción en humanos y/o animales.

10 Dicho objetivo se logró proporcionando los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I presentada a continuación, estereoisómeros, N-óxidos correspondientes, sales correspondientes y solvatos correspondientes. Sorprendentemente, se ha observado que estos compuestos presentan una alta afinidad por los receptores cannabinoides, particularmente por el receptor CB₁ y son
15 por tanto adecuados para la profilaxis y/o tratamiento de varios trastornos relacionados con el sistema nervioso central, el sistema inmunológico, el sistema cardiovascular, el sistema endocrino, el sistema respiratorio, el tracto gastrointestinal o la reproducción en humanos y/o animales, preferiblemente humanos incluyendo recién nacidos, niños y adultos.

20

Por consiguiente, en uno de sus aspectos la presente invención se refiere a compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I,



I

25

en la cual

R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

R² representa un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o

- 5 un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

R³ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado,

- 10 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo
15 opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado, con la condición de que R³ se enlace con el anillo azetidínico a través de un átomo de carbono,

- 20 R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo lineal o ramificado, o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido;

R⁵ representa un grupo –O-SO₂-R⁶, un grupo –NH-CO-R⁷, un grupo –NH₂, un grupo –NH-SO₂-R⁸, un grupo –NR⁹-SO₂-R¹⁰ o un grupo -O-CO-R¹¹,

- 25 R⁶ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo,
30 el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,

R⁷ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido,

- 5 conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o
10 ramificado,

R⁸ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido,

- 15 conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un
20 sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,

R⁹ representa un grupo -SO₂-R¹², un grupo -CO-R¹³, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo

- 25 cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o
30 heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno,

R¹⁰ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o

- insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,
- 5
- 10 R¹¹ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,
- 15
- 20 R¹² representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,
- 25
- 30

R¹³ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido,

conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo

- 5 optionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,
- 10 optionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes,
- 15 con la condición de que compuestos de fórmula general I, en los cuales R¹ y R² representan cada uno un grupo fenilo no sustituido, R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶ y R⁶ representa un grupo metilo, sean excluidos.
- 20 Un sistema anular mono- o policíclico según la presente invención significa un anillo hidrocarbonado mono- o policíclico que puede ser saturado, insaturado o aromático. Si el sistema anular es policíclico, cada uno de sus diferentes anillos puede mostrar un grado de saturación distinto, es decir, puede ser saturado, insaturado o aromático. Opcionalmente cada uno de los anillos del sistema anular mono- o
- 25 policíclico puede contener uno o más heteroátomos como miembros del anillo, que puede(n) ser idéntico(s) o diferente(s) y que puede(n) seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en N, O, S y P, más preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en N, O y S. Preferiblemente el sistema anular policíclico puede comprender dos anillos que están condensados. Los anillos del sistema anular
- 30 mono- o policíclico tienen preferiblemente 5 o 6 miembros.
El término "condensado", según la presente invención, significa que un anillo o un sistema anular está unido a otro anillo o sistema anular, por lo que los términos "anillado" o "anelado" también son utilizados por los expertos en el arte de la técnica para designar este tipo de unión.

- Si uno o más de los residuos R², R³ y R⁶-R¹³ representa o comprende un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como
- 5 miembro del anillo, el cual puede estar sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en hidroxi, flúor, cloro, bromo, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, oxo, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, -SO₂NH₂, alquilo -CO-C₁₋₄, alquilo -SO-C₁₋₄, alquilo -SO₂-C₁₋₄, alquilo -NH-SO₂-C₁₋₄, en el cual el alquilo C₁₋₄ puede en cada caso ser lineal o ramificado, y un grupo fenilo, más preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxi, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, metilo, etilo, oxo, CF₃ y un grupo fenilo.
- 10 Si uno o más de los residuos R², R³ y R⁶-R¹³ representa o comprende un grupo cicloalifático, que contiene uno o más heteroátomos como miembros del anillo, a menos que se defina lo contrario, cada uno de estos heteroátomos puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en N, O y S.
- 15 El grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, se puede seleccionar preferiblemente entre el grupo consistente en Ciclopropil, Ciclobutil, Ciclopentil, Ciclohexil, Cicloheptil, Ciclooctil, Ciclopentenil, Ciclohexenil, Cicloheptenil, Ciclooctenil, Pirrolidinil, Piperidinil,
- 20 Piperazinil, Homo-Piperazinil y Morfolinil.
- 25

Si uno o más de los residuos R², R³ y R⁶-R¹³ comprende un sistema anular mono- o policíclico, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en hidroxi, flúor, cloro, bromo, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, alquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, amino, carboxi, oxo, amido, ciano, nitro, -SO₂NH₂, alquilo -CO-C₁₋₄, alquilo -SO-C₁₋₄, alquilo -SO₂-C₁₋₄, alquilo -NH-SO₂-C₁₋₄, en el cual el alquilo C₁₋₄ puede en cada caso ser lineal o ramificado, y un grupo fenilo, más preferiblemente

seleccionarse del grupo consistente en hidroxi, F, Cl, Br, metilo, etilo, metoxi, etoxi, CF₃, oxo y un grupo fenilo.

Si uno o más de los residuos R², R³, R⁴ y R⁶-R¹³ comprende un grupo arilo, que está
5 sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada
sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en un
átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆
lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un
10 grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo ciano, un grupo carboxi, un
grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo -CO-NR^AR^B, un grupo -CO-NH-NR^CR^D, un grupo
alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo
alquieno -C₁₋₆- alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆- alquilo SO-C₁₋₆, un grupo
15 alquieno-C₁₋₆- alquilo SO₂-C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos
hidroxi y un grupo alquieno -C₁₋₆-NR^ER^F,

15 en el cual R^A, R^B, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo
C₁₋₆, o R^A y R^B junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular
heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al
menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes y/o
20 que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo
consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

R^C, R^D, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo
C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆ -
25 cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆ -alquilo O-C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆
sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C, R^D junto con el átomo puente de
nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o
bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más
sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo
30 alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo
-CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆
sustituido por uno o más grupos hidroxi, un grupo alquieno C₁₋₆- alquilo O-C₁₋₆ y un
grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional
seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro
35 del anillo, y

en el cual R^E , R^F , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , o R^E y R^F junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo.

Grupos arilo preferidos, que pueden estar al menos opcionalmente monosustituidos, 10 son fenilo y naftilo.

Si uno o más de los residuos R^2 , R^3 y R^6-R^{13} representa o comprende un grupo heteroarilo, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede seleccionarse independientemente del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C_{1-6} lineal o ramificado, un 15 grupo alcoxi C_{1-6} lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un - grupo alquilo $CO-C_{1-6}$, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo $-CO-O-C_{1-6}$, un grupo $-CO-NR^A R^B$, un grupo $-CO-NH-NR^C R^D$, un grupo alquilo $S-C_{1-6}$, un grupo alquilo $-SO-C_{1-6}$, un grupo alquilo SO_2-C_{1-6} , un grupo alquieno $C_{1-6}-alquilo S-C_{1-6}$, un grupo alquieno $C_{1-6}-alquilo SO-C_{1-6}$, 20 un grupo alquieno $C_{1-6}-alquilo SO_2-C_{1-6}$, un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos hidroxi y un grupo alquieno $-C_{1-6}-NR^E R^F$,

en el cual R^A , R^B , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C_{1-6} , o R^A y R^B junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C_{1-6} idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

30 R^C , R^D , idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C_{1-6} , un grupo alquilo $-CO-O-C_{1-6}$, un grupo cicloalquilo C_{3-8} , un grupo alquieno $C_{1-6}-cicloalquilo C_{3-8}$, un grupo alquieno $C_{1-6}-alquilo O-C_{1-6}$ o un grupo alquilo C_{1-6} sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C , R^D junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o 35 bicíclico, saturado, que puede ser al menos monosustituido por uno o más

sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, un grupo alquieno C₁₋₆- alquilo O-C₁₋₆ y un

- 5 grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

en el cual R^E, R^F, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo

- 10 C₁₋₆, o R^E y R^F junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

15

Los heteroátomos, que están presentes como miembros del anillo en el radical heteroarilo, pueden, a menos que se defina lo contrario, seleccionarse independientemente del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro.

- 20 Grupos heteroarilo adecuados, que pueden estar al menos opcionalmente monosustituidos, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en tienil, furil, pirrolil, piridinil, imidazolil, pirimidinil, pirazinil, indolil, quinolinil, isoquinolinil, benzo[1,2,5]-tioldiazolil, benzo[b]tiofenilo, benzo[b]furanil, imidazo[2,1-b]tiazolil y pirazolil, más preferiblemente del grupo consistente en tienil-, benzo[1,2,5]-tioldiazolil, benzo[b]tiofenilo, imidazo[2,1-b]tiazolil y pirazolil.
- 25

Si uno o más de los residuos R³ y R^{6-R¹³ representa o comprende un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, que está sustituido por uno o más sustituyentes, a menos que se defina lo contrario, cada sustituyente puede}

- 30 seleccionarse independientemente del grupo consistente en hidroxi, flúor, cloro, bromo, alcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalcoxi C₁₋₄ lineal o ramificado, perfluoroalquilo C₁₋₄ lineal o ramificado, amino, carboxi, amido, ciano, nitro, -SO₂NH₂, alquilo -CO-C₁₋₄, alquilo -SO-C₁₋₄, alquilo -SO₂-C₁₋₄, alquilo -NH-SO₂-C₁₋₄, en el cual el alquilo C₁₋₄ puede en cada caso ser lineal o ramificado, y un grupo fenilo, más

preferiblemente seleccionarse del grupo consistente en hidroxi, F, Cl, Br, metoxi, etoxi, CF₃ y un grupo fenilo.

- Grupos alifáticos saturados o insaturados, lineales o ramificados, que pueden estar
- 5 sustituidos por uno o más sustituyentes, pueden seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en metil, etil, n-propil, isopropil, n-butil, iso-butil, sec-butil, tert-butil, n-pentil, n-hexil, n-heptil, n-octil, n-nonil, n-decil, vinil, etinil, propenil, propinil, butenil y butinil.

- 10 Si cualquiera de los residuos R³ y R⁶-R¹³ comprende un grupo alquíleno lineal o ramificado, a menos que se defina lo contrario, dicho grupo alquíleno puede seleccionarse preferiblemente del grupo consistente en metileno (-(CH₂)-), etileno (-(CH₂)₂-), n-propileno (-(CH₂)₃-), isopropileno (-(C(CH₃)₂)-), n-butileno (-(CH₂)₄-), n-pentileno (-(CH₂)₅-), n-hexileno (-(CH₂)₆-), n-heptileno (-(CH₂)₇-), n-octileno (-(CH₂)₈-), n-nonileno (-(CH₂)₉-) y n-decileno (-(CH₂)₁₀-), más preferiblemente del grupo consistente en (-(CH₂)-), etileno (-(CH₂)₂-), n-propileno (-(CH₂)₃-), isopropileno (-(C(CH₃)₂)-) y n-butileno (-(CH₂)₄-).
- 15 Son preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un
- 20 grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo -CO-NR^AR^B, un grupo -CO-NH-NR^CR^D, un grupo alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo alquíleno -C₁₋₆-alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquíleno -C₁₋₆-alquilo -SO-C₁₋₆, un grupo alquíleno -C₁₋₆-alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más
- 25 grupos hidroxi y un grupo alquíleno -C₁₋₆-NR^ER^F,
- 30 en el cual R^A, R^B, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o R^A y R^B junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al

menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes, y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 5 R^C, R^D, idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquileno C₁₋₆ - cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquileno C₁₋₆ -alquilo O-C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C, R^D junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o
- 10 bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, un grupo alquileno C₁₋₆- alquilo O-C₁₋₆ y un
- 15 grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

- en el cual R^E, R^F, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o R^E y R^F junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 25 25 preferiblemente R¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo formilo, un
- 30 grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo carboxi,

- 35 más preferiblemente R¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un

grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, más preferiblemente aún R¹ representa un grupo fenilo, que está sustituido por un átomo de cloro en la posición 4,

5 y los residuos R²-R¹³ tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales 10 correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También se prefiere los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R² representa un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado 15 con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

20 preferiblemente R² representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo ciano, un grupo carboxi, 25 un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo -CO-NR^AR^B, un grupo -CO-NH-NR^CR^D, un grupo alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆- alquieno S-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆- alquilo -SO-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆- alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi y un grupo alquieno -C₁₋₆-NR^ER^F,

30 en el cual R^A, R^B, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o R^A y R^B junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes y/o

que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

R^C , R^D , idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo

- 5 C_{1-6} , un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquileno C₁₋₆-cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquileno C₁₋₆ alquilo O-C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C , R^D junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más
- 10 sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, un grupo alquileno C₁₋₆ - alquilo -O-C₁₋₆ y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional
- 15 seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

en el cual R^E , R^F , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o R^E y R^F junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular

- 20 heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,
- 25 más preferiblemente R² representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi,

- 30 más preferiblemente aún R² representa un grupo fenilo, que está sustituido por un átomo de cloro en la posición 4,

y R¹ y R^{3-R¹³ tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su}

- 35 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros,

- preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 5 También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R³ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo
- 10 como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o
- 15 ramificado,
- preferiblemente R³ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado
- 20 con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, más preferiblemente R³ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, no sustituido, más preferiblemente aún R³ representa un grupo metilo,
- 25 y R¹, R² y R^{4-R¹³ tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales}
- 30 correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

Otros compuestos preferidos de fórmula general I indicada anteriormente son compuestos en los cuales R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, o un grupo arilo de 5 o 6

miembros, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente aún R⁴ representa un átomo de hidrógeno, y R¹-R³ y R⁵-R¹³ tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶, un grupo -NH-CO-R⁷, un grupo -NH₂, un grupo -NH-SO₂-R⁸ o un grupo -NR⁹-SO₂-R¹⁰, preferiblemente R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶, un grupo -NH-SO₂-R⁸ o un grupo -NR⁹-SO₂-R¹⁰, y R¹-R⁴ y R⁶-R¹³ tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También se consideran preferentes los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R⁶ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R⁶ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente al menos monosustituido o un

- grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, en el cual los respectivos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo carboxi, más preferiblemente R⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, y R¹-R⁵ y R⁷-R¹³ tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

Además, resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R⁷ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R⁷ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₅₋₆ saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente R⁷ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₅₋₆ saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, en la cual, en cada caso, los sustituyentes se seleccionan, independientemente unos de otros, entre el grupo consistente en un átomo de flúor,

- un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, y R^1-R^6 y R^8-R^{13} tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 5 También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R^8 representa un grupo alifático C_{1-10} lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C_{3-8} , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C_{1-10} lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C_{1-5} lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C_{1-10} lineal o ramificado, preferiblemente R^8 representa un grupo alquilo C_{1-10} lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C_{5-6} , saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C_{1-3} lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C_{1-3} lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C_{1-3} lineal o ramificado, más preferiblemente R^8 representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C_{1-3} , un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo

- 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más
- 5 preferiblemente aún R⁸ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo
- 10 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se
- 15 seleccionan del grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y R¹-R⁷ y R⁹-R¹³ tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su
- 20 racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.
- 25 También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R⁹ representa un grupo -SO₂-R¹², un grupo -CO-R¹³, un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo
- 30 opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede ser enlazado por un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado y/o en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular

mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆, preferiblemente R⁹ representa un grupo -SO₂-R¹², un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₂, más preferiblemente R⁹ representa un grupo -SO₂-R¹², un

- 5 grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo fenilo, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₂ y/o estar sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de bromo, y R¹-R⁸ y R¹⁰-R¹³ tienen la significación indicada anteriormente opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros,
- 10 preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

15

También se prefieren los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R¹⁰ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos

- 20 monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₅ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos
- 25 monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, preferiblemente R¹⁰ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo,
- 30 el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede

enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R¹⁰ . representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo
opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos
5 monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo
opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol
opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente
al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos
monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un
10 grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún R¹⁰
representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un
grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo
opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos
monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo
15 opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol
opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente
al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos
monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un
grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si
20 están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente
en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un
grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo
en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y R^{1-R⁹} y R^{11-R¹³} tienen la significación
indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros,
25 preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una
mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o
diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos
correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos
correspondientes.

30 Además, se prefieren los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente,
en la cual R¹¹ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o
insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈,
saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos

monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₅ lineal o

5 ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, preferiblemente R¹¹ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo

10 menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente

15 al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R¹¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo

20 naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente

25 al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún R¹¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo

30 alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el

cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y los 5 residuos R¹-R¹⁰, R¹² y R¹³ tienen la significación indicada anteriormente opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus 10 sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R¹² representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 15 cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₅ 20 lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, preferiblemente R¹² representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente 25 por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros 30 opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R¹² representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo

- naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-
- 5 b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún R¹² representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo
- 10 10 opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-
- 15 b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y los
- 20 20 residuos R^{1-R¹¹} y R¹³ tienen la significación indicada anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales
- 25 25 correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

También resultan preferidos los compuestos de fórmula general I, en la cual R¹³ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈ saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₅ lineal o ramificado, o un grupo

arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, preferiblemente R¹³ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆,

5 saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o

10 ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R¹³ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo

15 bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos

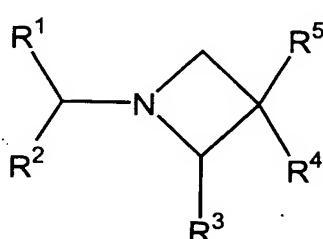
20 monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún R¹³ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos

25 monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un

30 grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo, y R^{1-R¹²} tienen la significación indicada

- anteriormente opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos
- 5 correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

Particularmente preferidos son compuestos de fórmula general I,



10

en la cual

R¹ representa un grupo fenilo, que está monosustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en la posición 4 del anillo fenilo,

15

R² representa un grupo fenilo, que está monosustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en la posición 4 del anillo fenilo,

20

R³ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, no sustituido, preferiblemente un grupo metilo,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno,

R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶, un grupo -NH-CO-R⁷, un grupo -NH₂, un grupo -NH-SO₂-R⁸, o un grupo -NR⁹-SO₂-R¹⁰

25

R⁶ representa un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

R⁷ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, que está al menos parcialmente fluorado, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor,

5

R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado,

un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un

10 átomo de cloro, un grupo fenilo no sustituido, un grupo formilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo bencilo y un grupo fenoxy, que está opcionalmente monosustituido por un átomo de bromo en su posición 4,

un grupo naftilo, que puede enlazarse vía un grupo metileno o etileno,

15 un grupo Benzo[b]tiofeno, que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos metil y/o uno o más átomos de cloro,

un grupo pirazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes
20 independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo fenilo,

un grupo imidazo[2,1-b]tiazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de cloro,

25 un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol, un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, o un grupo bencilo,

R⁹ representa un grupo alquilo C₁₋₅, preferiblemente un grupo metilo, un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más
30 átomos de cloro, un grupo bencilo, en el cual el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro, o un grupo -SO₂-R¹²,

R¹⁰ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

R^{12} representa un grupo alquilo C₁₋₅, preferiblemente un grupo metilo, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

5

opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

10

Muy particularmente preferidos son los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente, seleccionados del grupo consistente en

15

[1] Éster del ácido 4-fluoro-bencensulfónico 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-trans-2-metil-3-azetidinol,

[2] N-{(2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida,

20

[3] (2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-3-azetidinamina,

[4] Amida del ácido {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} hexanoico,

25

[5] N-{(2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fluoro-bencensulfonamida,

[6] Amida del ácido {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} 2-tiofen sulfónico

30

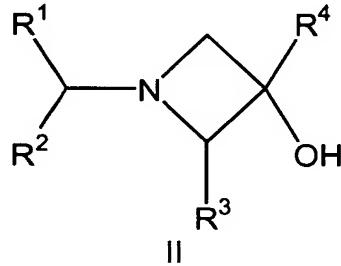
[7] Amida del ácido {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} ciclohexancarboxílico,

- [8] Amida del ácido {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} butan-1-sulfónico,
- 5 [9] N-{(2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-3,5-difluoro-benzamida,
- [10] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido naftalen-2-sulfónico,
- 10 [11] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido bifenil-4-sulfónico,
- [12] 4-Acetyl-N-{trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-bencensulfonamida,
- 15 [13] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-(4-bromo-fenoxy)-bencensulfonamida,
- [14] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-metilsulfonil-bencensulfonamida,
- 20 [15] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónico,
- [16] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 5-cloro-3-metil-benzo[b]tiofen-2-sulfónico,
- 25 [17] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 6-cloro-imidazo[2,1-b]tiazol-5-sulfónico,
- 30 [18] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-3,5-dicloro-bencensulfonamida,

- [19] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 2-naftaleno-1-il- etansulfónico,
5 [20] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-fenilo-metilsulfonamida,
- [21] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-(7,7-dimetil-2-oxo-biciclo[2.2.1]hept-1-il)-metilsulfonamida,
10 [22] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido naftaleno-1-sulfónico,
15 [23] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fenoxi-bencensulfonamida,
20 [24] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
[25] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico,
25 [26] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfónico,
[27] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-metil-4-fluoro-bencensulfonamida,
30 [28] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-(4-fluoro-bencil)-4-fluoro-bencensulfonamida,
[29] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-propil-4-fluoro-bencensulfonamida,

- [30] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-4-fluoro-bencensulfonamida,
- 5 [31] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-bis (4-fluoro-bencensulfonamida),
- [32] N-{(trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fluoro-bencensulfonamida, y
- 10 [33] N-{(2R,3S)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fluoro-bencensulfonamida;
- 15 opcionalmente en forme de un N-óxido, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

Otro aspecto de la presente invención consiste en un procedimiento para la preparación de compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente y sus estereoisómeros correspondientes, según el cual al menos un compuesto de fórmula general II,

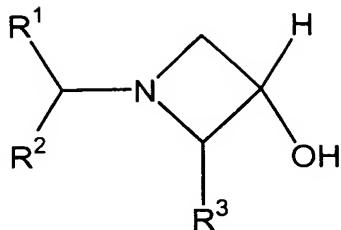


20 en la cual R¹ a R⁴ tienen la significación indicada anteriormente, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X¹-SO₂-R⁶ o X²-CO-R¹¹, en la cual R⁶ y R¹¹ tienen la significación indicada anteriormente y X¹ y X² representan grupos salientes adecuados, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en presencia de al 25 menos una base, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶ o un grupo -O-CO-R¹¹, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

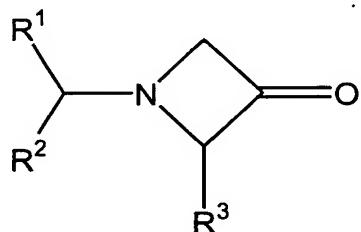
30 y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶ o un grupo -O-CO-R¹¹, reacciona con

amoníaco, para obtener un compuesto de fórmula general I, en la cual R⁵ representa un grupo –NH₂, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

- 5 y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual R⁵ representa un grupo –NH₂, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X³-COR⁷, X⁴-SO₂-R⁸ o X⁵-SO₂-R¹⁰, en la cual R⁷, R⁸ y R¹⁰ tienen la significación indicada anteriormente y X³, X⁴ y X⁵ son grupos salientes adecuados, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para
 - 10 obtener un compuesto de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R⁵ representa un grupo –NH-CO-R⁷, un grupo -NH-SO₂-R⁸ o un grupo –NR⁹-SO₂-R¹⁰ con R⁹ representando un átomo de hidrógeno, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),
 - 15 y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general I, en la cual R⁵ representa un grupo –NR⁹-SO₂-R¹⁰ con R⁹ representando un átomo de hidrógeno, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X⁶-R⁹, en la cual R⁹ tiene la significación indicada anteriormente excepto por un átomo de hidrógeno y X⁶ es un grupo saliente, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I
 - 20 indicada anteriormente, en la cual R⁵ representa un grupo -NR⁹-SO₂-R¹⁰, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),
- o, según el cual al menos un compuesto de fórmula general III,



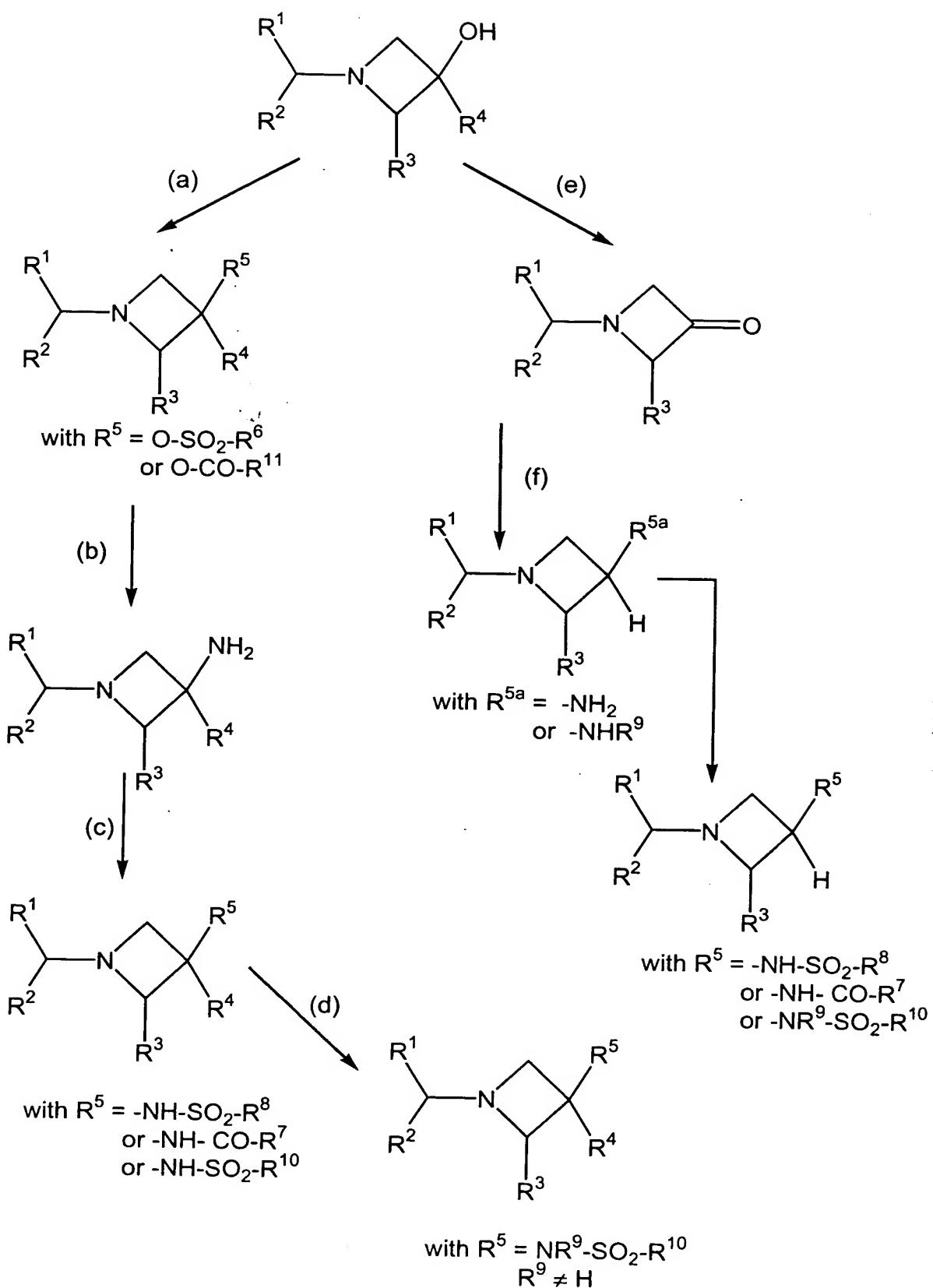
- 5 en la cual R^4 representa un átomo de hidrógeno y R^1-R^3 tienen la significación indicada anteriormente, se oxida para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV,



10

IV

- en la cual R^1-R^3 tienen la significación indicada anteriormente, que es opcionalmente purificado y/u opcionalmente aislado, y reacciona con al menos un compuesto de fórmula general $R^{5a}H$, en la cual R^{5a} representa un grupo $-NH_2$ o un grupo $-NHR^9$,
- 15 en la cual R^9 tiene la significación indicada anteriormente, el compuesto resultante es opcionalmente purificado y/u opcionalmente aislado y opcionalmente reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X^3-CO-R^7 , $X^4-SO_2-R^8$ o $X^5-SO_2-R^{10}$, en la cual R^7 , R^8 y R^{10} tienen la significación indicada anteriormente y X^3 , X^4 y X^5 representan un grupo saliente, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para obtener un compuesto de fórmula general I indicada anteriormente, en la cual R^5 representa un grupo $-NH_2$, un grupo $-NH-CO-R^7$, un grupo $-NH-SO_2-R^8$, o un grupo $-NR^9-SO_2-R^{10}$, que es opcionalmente purificado y/o aislado. Dicho proceso inventivo se ilustra también en el siguiente esquema 1:

Esquema 1:

- Preferiblemente se realiza el paso (a) del esquema 1 en uno o más disolventes orgánicos como medio de reacción. Disolventes adecuados incluyen, sin limitarse a, disolventes orgánicos halogenados, preferiblemente clorados como diclorometano o cloroformo y éteres lineales o cílicos, como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o 1,1-dimetoxietano. La temperatura de reacción así como la duración de la reacción pueden variar ampliamente. La temperatura de reacción óptima y la duración de una reacción determinada pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica.
- Temperaturas de reacción preferidas son 0-30 °C, preferiblemente 15-25 °C. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar aproximadamente 10 minutos a 3 días.
- Bases adecuadas para su uso en el paso (a) incluyen bases orgánicas como trietilamina o piridina así como bases inorgánicas como hidróxido sódico o hidróxido potásico. También pueden utilizarse mezclas de una o más bases orgánicas y/o una o más bases inorgánicas.
- Los grupos salientes X^1 y X^2 pueden ser de cualquier tipo conocido en el arte de la técnica para este tipo de reacción. Preferiblemente el grupo saliente es un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de cloro o bromo.
- Medios de reacción adecuados para la reacción con amoniaco según el paso (b) del esquema 1 incluyen, por ejemplo, alcoholes como metanol, etanol, isopropanol o mezclas de al menos dos de estos alcoholes. El amoniaco se añade preferiblemente como una solución concentrada, preferiblemente acuosa.
- La temperatura de reacción, la presión así como la duración de la reacción pueden variar ampliamente. Las condiciones óptimas pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica. Temperaturas de reacción preferidas oscilan entre temperatura ambiente, es decir, aproximadamente 15-25 °C, al punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción adecuados pueden variar, por ejemplo de aproximadamente 10 minutos a 3 días. Obviamente, la reacción también puede llevarse a cabo en un reactor a temperaturas y presión elevadas. En el paso (b) se utilizan preferiblemente compuestos de fórmula general I, en la cual R^5 representa un grupo $-O-SO_2-R^6$ con R^6 representando un grupo metilo.

Los pasos de reacción (c) y (d) del esquema 1 también pueden realizarse en condiciones convencionales conocidas por los especialistas en la técnica. Un medio de reacción adecuado utilizado en estos pasos de reacción comprende preferiblemente uno o más disolventes orgánicos.

5

Los disolventes adecuados incluyen, sin limitarse a ellos, los disolventes orgánicos halogenados, preferiblemente clorados como diclorometano o cloroformo y éteres lineales o cílicos, como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano, o 1,1-dimetoxietano. La temperatura de reacción así como la duración de la reacción puede variar

10 ampliamente. Las condiciones óptimas para una reacción determinada pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Temperaturas de reacción preferidas son 0-30 °C, preferiblemente 15-25 °C. Los tiempos de reacción adecuados varían, por ej. de aproximadamente 10 minutos a 3 días.

15

Bases adecuadas que pueden estar presentes durante los pasos de reacción (c) y (d) incluyen bases orgánicas como trietilamina o piridina así como bases inorgánicas como hidróxido sódico o hidróxido potásico. También pueden utilizarse mezclas de una o más bases orgánicas y/o una o más bases inorgánicas.

20

Los grupos salientes X^3 , X^4 , X^5 y X^6 pueden ser de cualquier tipo conocido en el arte de la técnica para este tipo de reacción. Preferiblemente el grupo saliente es un átomo de halógeno, más preferiblemente un átomo de cloro o bromo.

25 La preparación de compuestos de fórmula general IV según el paso (e) del esquema 1 puede realizarse preferiblemente según las publicaciones bibliográficas de Katritzky et al., J. Heterocycl. Chem., 1994, 271-275; P.R. Dave et al., J. Org. Chem., 1996, 61(16), 5453, Synlett. 1991, (11), 783-784 y Axenrod et al., Tetrahedron Lett., 1993, 6677-6680. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como
30 referencia y son parte de esta descripción.

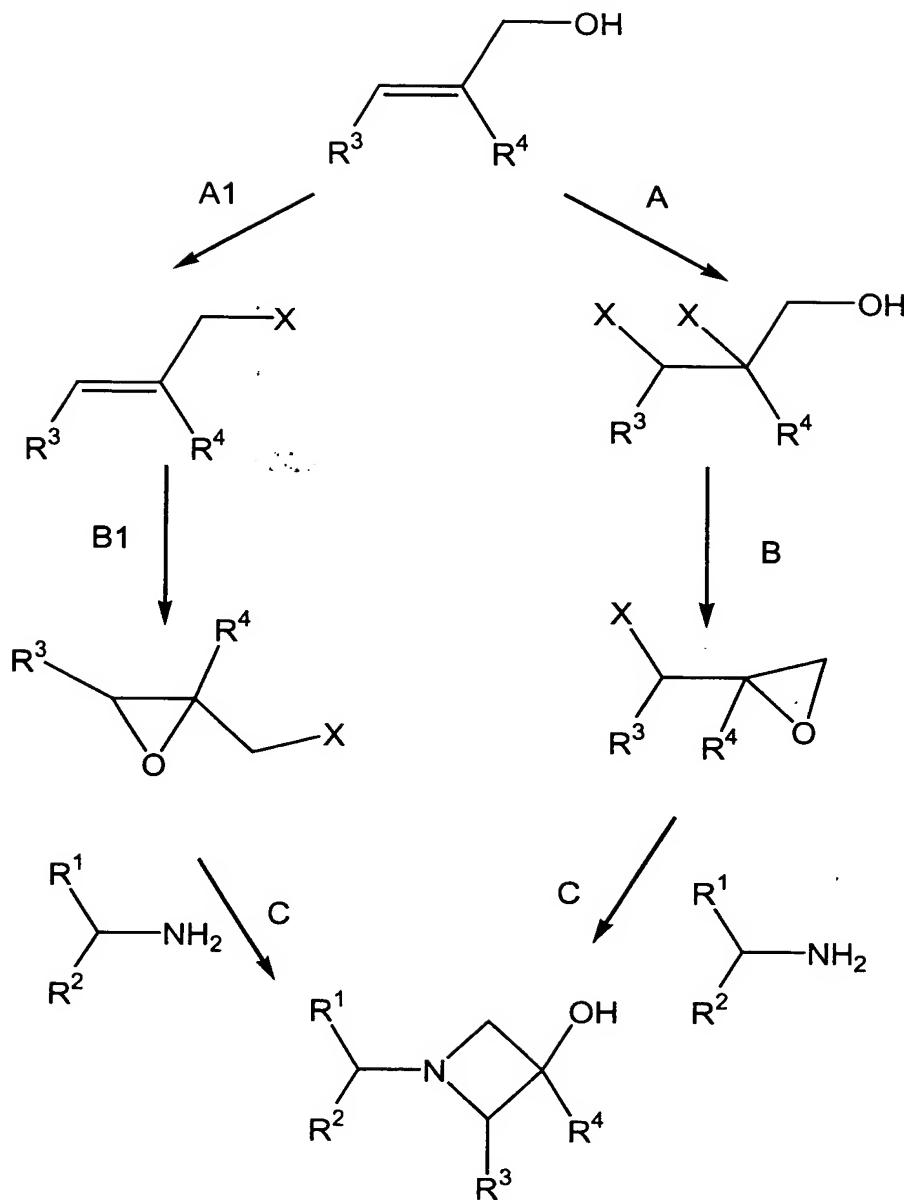
Los respectivos compuestos de fórmula general $R^{5a}H$, en la cual R^{5a} representa un

resto -NH₂ o un grupo -NHR⁹, en la cual R⁹ tiene la significación indicada anteriormente, son asequibles comercialmente o pueden ser preparados según métodos estándar conocidos por los expertos en la técnica.

- 5 Preferiblemente, el paso (f) del esquema 1 se realiza en uno o más disolventes orgánicos como medio de reacción, como disolventes orgánicos clorados tales como diclorometano o cloroformo, y preferiblemente en presencia de triacetoxiborohidruro sódico y ácido acético, o en presencia de H₂ y un alcohol como metanol y/o etanol como medio de reacción.

- 10 La temperatura de reacción así como la duración de la reacción pueden variar ampliamente. La temperatura de reacción óptima y la duración de una reacción determinada pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Temperaturas de reacción preferidas son 0-30 °C,
15 preferiblemente 15-25 °C.

Los compuestos 3-azetidinol sustituidos de fórmula general III pueden prepararse según el Esquema 2 presentado a continuación:

Esquema 2:

- 5 En el Esquema 2 los sustituyentes R^1 - R^4 tienen la significación indicada anteriormente y X representa un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de bromo o de cloro.

Los compuestos hidroxi-alquenileno sustituidos utilizados como material de partida para los pasos de reacción A y A1 según el Esquema 2 son asequibles comercialmente y/o pueden prepararse mediante métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica, por ej. por reducción del 5 correspondiente compuesto carbonilo con un agente reductor adecuado como hidruro de litio aluminio, borohidruro sódico o hidrogenación catalítica como se describe, por ejemplo, en *Catalysis Letters*, 1999, 62(2-4), 175-177; *Tetrahedron*, 1984, 40(7), 1195-1198; *J. Org. Chem.*, 1999, 64(7), 2582-2589; *J. Am. Chem. Soc.*, 2001, 12168-12175; *Synlett*. 1763-65 (1999); *Bull. Soc. Chim. France*, 132(5-6), 522-10 30 (1995); *Tetrahedron Lett.*, 43(49), páginas 8893-8896 (2002) y *J. Natural Products*, 65(6), 902-908 (2002). Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta revelación.

Los compuestos alquenilenos halogenados utilizados como material de partida para los pasos de reacción B y B1 están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos hidroxi-alquenilenos utilizando un agente de halogenación adecuado como cloruro de tionilo, trifenilo fosfin/carbon tetracloruro, bromo, ácido hidrobrómico, trifenilo fosfin/ 15 carbon tetra bromuro, tribromuro fosfórico y otros descritos en la literatura, por ejemplo, en *Chem. Ber.* 123(12), 2387-94, 1990; *J. Am. Chem. Soc.*, 111(9), 3363-20 3368, 1989; *J. Org. Chem.*, 63(25), 9565-68, 1998; *Heterocycles* 32(5), 965-73, 1991; *Farmaco*, 44(12), 1167-91, 1989; *Synthesis*, 8, 598-603, 1989; y *J. Med. Chem.*, 33(3), 908-18, 1990. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción.

25 Los pasos de reacción A, B y B1 pueden realizarse según la descripción de Higgins et al., *J. Heterocyclic Chem.*, 1971, 8, 1059-1062 y en US 5,073,646. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta revelación.

30 El paso de reacción A se realiza preferiblemente en un disolvente orgánico como diclorometano, cloroformo, carbon tetracloruro o mezclas correspondientes como medio de reacción.

La temperatura de reacción así como la duración de la reacción puede variar ampliamente. Las condiciones óptimas para una reacción determinada pueden

determinarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Temperaturas de reacción preferidas son de -10 °C a +30 °C, preferiblemente de 0 °C a 25 °C, más preferiblemente de 0 °C a 10 °C. Los tiempos de reacción adecuados varían de unos pocos minutos a varias horas,

5 preferiblemente de 3 a 8 horas.

El paso de reacción B se realiza preferiblemente disolviendo el compuesto en un medio de reacción adecuado, preferiblemente un éter lineal como éter dietílico, o un éter cíclico, como tetrahidrofurano, 1,4-dioxano o 1,1-dimetoxietano, y en presencia de una solución acuosa de una base, preferiblemente seleccionada del grupo

10 consistente en un metal alcalino como litio, sodio o potasio, agitando vigorosamente.

La temperatura de reacción así como la duración de la reacción puede variar ampliamente. Las condiciones de reacción óptimas para una reacción determinada pueden determinarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la

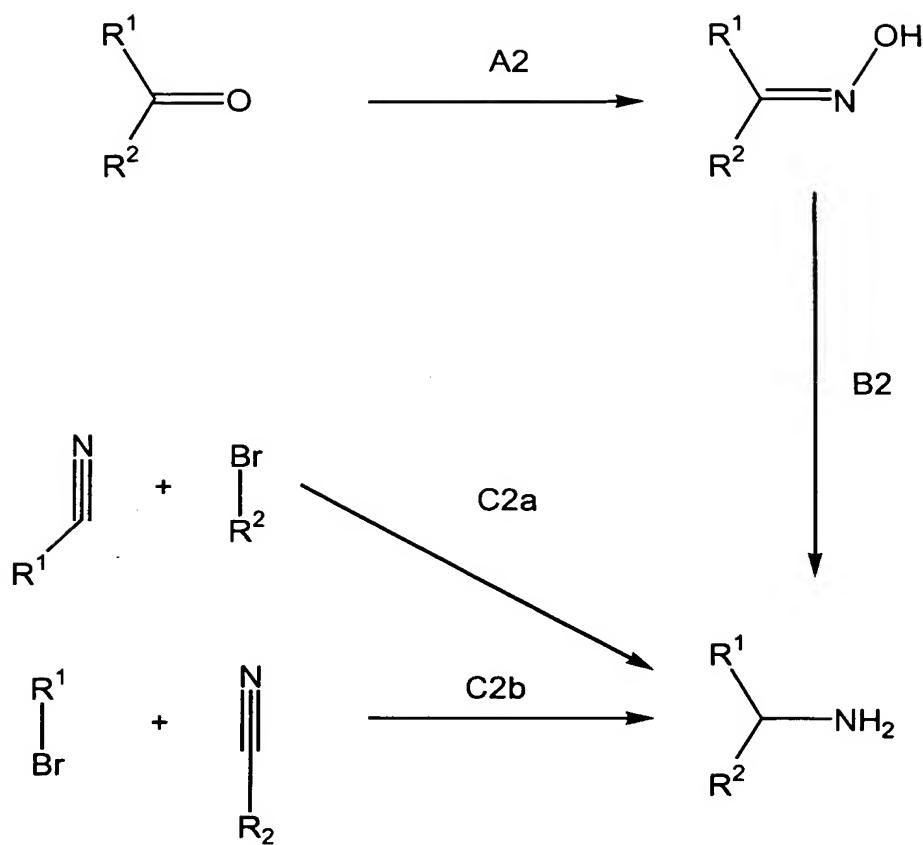
15 técnica. Temperaturas de reacción preferidas varían de 10 °C al punto de ebullición de la mezcla de reacción, preferiblemente de 15 °C a 25 °C. Los tiempos de reacción adecuados varían de unos pocos minutos a varias horas, preferiblemente de 3 a 8 horas.

20 El paso de reacción B1 se realiza preferiblemente en presencia de un agente oxidante como ácido peracético, ácido m-cloro perbenzoico, N-Bromsuccinimida o similares.

El compuesto 3-azetidinol se obtiene realizado el paso de reacción (c) según los
25 métodos descritos en las publicaciones de M.E. Jung, J. Org. Chem., 1991, 56(24), 6729-6730; V.R. Gaertner, J. Org. Chem., 1967, 32, 2972, Katritzky et al., J. Heterocycl. Chem. 1994, 271-275, P.R. Dave et al, J. Org. Chem., 1996, 61(16), 5453 y US 5,073,646. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción.

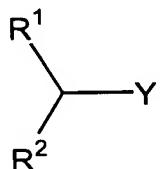
30 Las correspondientes aminas de fórmula general C(H)(R¹)(R²)-NH₂ están disponibles comercialmente y/o pueden obtenerse según el Esquema 3 presentado a continuación:

Esquema 3:



- Los pasos de reacción A2, B2, C2a y C2b pueden realizarse mediante métodos convencionales conocidos en el arte de la técnica. El paso A2 está por ejemplo descrito en Hajipour et al., *Synth. Commun.* 1999, 29(10), 1697-1701, A. Sasse et al., *Arch. Pharm.*, 2001, 334(2), 45-52. El paso B2 está por ejemplo descrito en la publicación de Fernandez et al., *Synthesis* 2001, (2), 239-242; Baruah et al., *Synlett*, 1999, (4), 409-410. Los pasos C2a y C2b están, por ejemplo, descritos en las publicaciones de M. Grisar et al., *J. Med. Chem.*, 1973, 885 o Dejaegher et al., *Synlett*. 2002, 113-115. Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción.

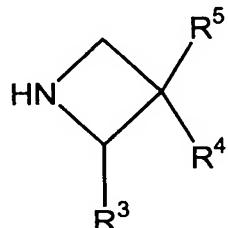
Otro aspecto de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente y sus estereoisómeros correspondientes, según el cual al menos un compuesto de fórmula general V



5

V

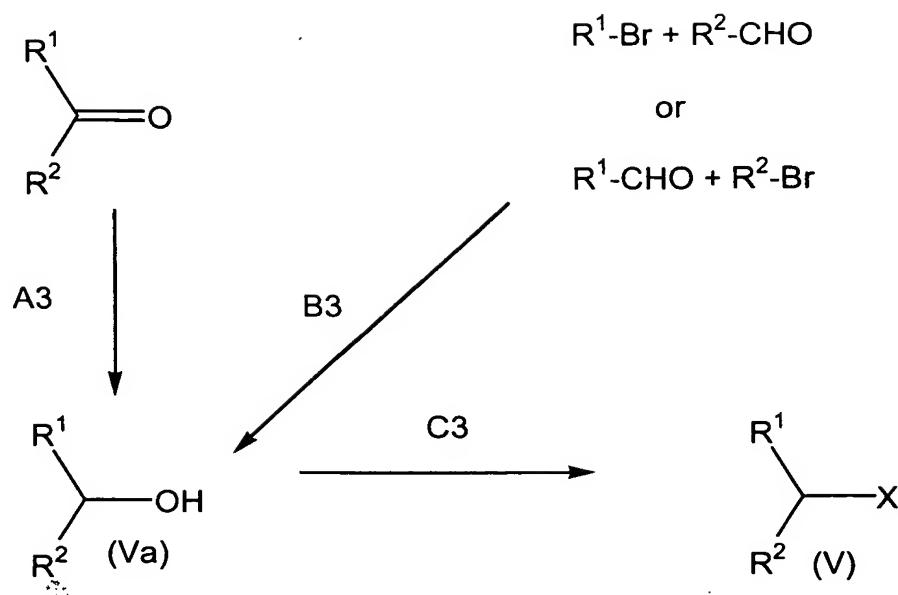
- en la cual R^1 y R^2 tienen la significación indicada anteriormente e Y representa un
10 átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo,
reacciona con al menos un compuesto de fórmula general VI,



VI

- 15 opcionalmente en forma de una sal, en la cual R^3 , R^4 y R^5 tienen la significación
indicada anteriormente, en un medio de reacción adecuado, opcionalmente en
presencia de una base, y el (los) compuesto(s) azetidínico(s) resultante(s) es/son
opcionalmente purificado(s) y/u opcionalmente aislado(s).
- 20 Los compuestos de fórmula general V pueden obtenerse mediante métodos
convencionales conocidos por los expertos en la técnica. Algunos ejemplos de
métodos se ilustran en el Esquema 4 presentado a continuación:

Esquema 4:



Los compuestos de fórmula general (Va) pueden, por ejemplo, obtenerse según el
 5 paso A3 del esquema 4 por reducción de un compuesto cetónico con un agente
 reductor adecuado como borohidruro sódico en un medio de reacción adecuado
 como alcohol, preferiblemente metanol, en el cual la temperatura de reacción se
 mantiene preferiblemente en el rango de 0°C y el punto de ebullición del medio de
 reacción.

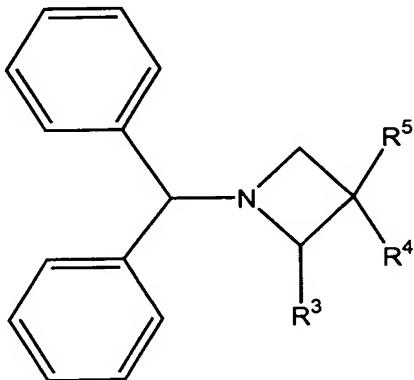
10 Los compuestos de fórmula general (Va) pueden, por ejemplo, obtenerse también
 según el paso B3 del esquema 4 mediante reacción de Grignard en un medio de
 reacción inerte adecuado como éter dietílico o tetrahidrofurano, en el cual la
 temperatura de reacción se mantiene preferiblemente en el rango de 0°C y el punto
 15 de ebullición del medio de reacción.

Los correspondientes materiales de partida para las reacciones según los pasos A3
 y B3 del esquema 4 están disponibles comercialmente y/o pueden prepararse
 mediante métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

20 El paso de reacción C3 del esquema 4, donde X representa un átomo de halógeno,
 preferiblemente un átomo de cloro o bromo, puede realizarse utilizando un agente
 halogenante adecuado como ácido bromhídrico, bromuro tionílico, cloruro tionílico,

bromuro de acetilo, en un medio de reacción adecuado como ácido acético, benceno, tolueno, diclorometano o cloroformo, en el cual la temperatura de reacción se mantiene preferiblemente en el rango de 0°C al punto de ebullición del medio de reacción.

- 5 La reacción de al menos un compuesto de fórmula general V indicada anteriormente con al menos un compuesto de fórmula general VI puede realizarse preferiblemente en un medio de reacción inerte, en el cual se prefieren acetonitrilo, tetrahidrofurano o mezclas correspondientes. Bases adecuadas incluyen bases orgánicas como
- 10 trietilamina y bases inorgánicas como carbonatos de metales alcalinos, preferiblemente carbonato potásico, o yoduro potásico. La temperatura de reacción se halla preferiblemente en el rango de temperatura ambiente al punto de ebullición del medio de reacción. Los tiempos de reacción puede variar ampliamente.
- 15 Los compuestos de fórmula general VI pueden prepararse a partir de los correspondientes compuestos benzohidrilazetidínicos de fórmula general VII,



20

VII

- por hidrogenolisis, preferiblemente en presencia de paladio metal sobre carbono, en un medio de reacción tal como un alcohol como metanol. Preferiblemente dicha hidrogenolisis se realiza a temperatura ambiente, es decir, a aproximadamente 15-25 °C. Una vez completada la hidrogenolisis, los compuestos de fórmula general VI son aislados preferiblemente en forma de una sal correspondiente como clorhidrato o bromhidrato.

Los compuestos de fórmula general VII pueden prepararse según los métodos descritos, por ejemplo, en US 5,073,646 y J. Frigola, J. Med. Chem., 1993, 36, 801-810. Los compuestos de fórmula general VI suelen obtenerse en forma de una mezcla de diastereoisómeros. Los respectivos enantiómeros pueden obtenerse por resolución del racémico con HPLC mediante columnas quirales o por cristalización con derivados quirales obtenidos a partir de la reacción del racemato correspondiente con agentes quirales, según se describe en la publicación de J. Frigola, J. Med. Chem. 1994, 37, 4195-4210 y J. Frigola, J. Med. Chem., 1995, 38, 1203-1215. Los correspondientes enantiómeros también pueden obtenerse por epoxidación asimétrica en una reacción correspondiente como la descrita en el Esquema 2, que se lleva a cabo según el método descrito en la publicación de Sharpless et al., J. Am. Chem. Soc., 1980, 102, 5974-5976; J. A. Marshall et al., Org. Lett., 2000 2(18), 2897-2900 usando tert.-Butil hidroperóxido en presencia de isopropóxido de titanio y tartrato dietílico o diisopropílico como oxidante.

Las respectivas descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción.

Durante los procesos descritos anteriormente puede ser necesario y/o deseable proteger los grupos sensibles o los reactivos. La introducción de grupos protectores convencionales así como su eliminación pueden efectuarse mediante métodos conocidos por los especialistas en la técnica.

Si los propios compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I) se obtienen en forma de una mezcla de estereoisómeros, particularmente enantiómeros o diasterómeros, dichas mezclas pueden separarse mediante procedimientos convencionales conocidos en el arte de la técnica, por ej. métodos cromatográficos o cristalización fraccionada con agentes quirales. También es posible obtener estereoisómeros puros vía síntesis estereoselectiva.

Compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I, que comprenden anillos saturados, insaturados o aromáticos que contienen átomos de nitrógeno, también pueden obtenerse en forma de sus N-óxidos mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica.

5

Otro aspecto de la presente invención consiste en un proceso para la preparación de sales de compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros o sus N-óxidos, en el cual al menos un compuesto de fórmula general (I) que tenga al menos un grupo básico reacciona con al menos un ácido

10 mineral y/u orgánico, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Medios de reacción adecuados son, por ejemplo, cualquiera de los indicados anteriormente. Ácidos minerales adecuados son los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, sulfúrico, nítrico; ácidos orgánicos adecuados son los ácidos cítrico, maleico, fumárico, tartárico o sus derivados, *p*-toluensulfónico,

15 metansulfónico o camforsulfónico.

Otro aspecto de la presente invención también consiste en un proceso para la preparación de sales de compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), sus estereoisómeros o sus N-óxidos, en el cual al menos un compuesto de fórmula general (I) que tenga al menos un grupo ácido reacciona con al menos una o más bases adecuadas, preferiblemente en presencia de un medio de reacción adecuado. Bases adecuadas son por ej. hidróxidos, carbonatos o alcóxidos, que incluyen cationes adecuados, derivados por ej. de metales alcalinos, metales de tierras alcalinas o cationes orgánicos, por ej. $[NH_nR_{4-n}]^+$, en el cual n es 0, 1, 2, 3 o 4 y R

20 representa un radical alquilo C_{1-4} lineal o ramificado. Medios de reacción adecuados son, por ejemplo, cualquiera de los indicados anteriormente.

Los solvatos, preferiblemente hidratos, de los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), de los correspondientes estereoisómeros, de sus

30 correspondientes N-óxidos, o de sus correspondientes sales pueden también obtenerse mediante métodos convencionales conocidos por los especialistas en la técnica.

La purificación y aislamiento de los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I) objeto de la presente invención, o de un correspondiente estereoisómero, o sal, o solvato o cualquiera de sus productos intermedios puede, en caso necesario,

- 5 efectuarse mediante métodos convencionales conocidos por los expertos en la técnica, por ej. métodos cromatográficos o recristalización.

Los compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), sus N-óxidos, sus estereoisómeros, sus sales y solvatos correspondientes son toxicológicamente

- 10 aceptables y por tanto adecuados como principios activos farmacéuticos para la preparación de medicamentos.

Sorprendentemente, se ha observado que los compuestos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente, sus estereoisómeros, sus N-óxidos, sus sales y

- 15 solvatos correspondientes presentan una alta afinidad por los receptores cannabinoides, particularmente los receptores cannabinoides 1 (CB₁), es decir, que actúan como antagonistas sobre estos receptores.

Así pues, otro aspecto de la presente invención es un medicamento que comprende

- 20 al menos un compuesto azetidínico sustituido de fórmula general I indicada anteriormente incluyendo los compuestos no reivindicados anteriormente, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en 25 cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

Dicho medicamento puede comprender cualquier combinación de uno o más de los

- 30 compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I indicada anteriormente, sus estereoisómeros, sus N-óxidos, sus sales fisiológicamente aceptables o sus solvatos fisiológicamente aceptables.

Preferiblemente dicho medicamento es adecuado para la modulación (regulación) de los receptores cannabinoides, preferiblemente receptores cannabinoides 1 (CB₁), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central,

- 5 trastornos del sistema inmunológico, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos de la reproducción.

Más preferiblemente, dicho medicamento es adecuado para la profilaxis y/o

- 10 tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en psicosis, esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, inflamación, glaucoma, migraña, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus 15 Alzheimer, enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia oral tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, disfunciones alimentarias,
- 20 preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), trastornos de la memoria, prurito, alcoholismo, drogadicción, toxicomanía medicamentosa, preferiblemente abuso de uno o más de los medicamentos seleccionados del grupo consistente en opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y
- 25 benzodiazepinas, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

Preferiblemente, de manera particular, el medicamento de la presente invención resulta adecuado para la profilaxis y/o tratamiento del dolor, de las disfunciones en la 30 ingesta de comida, preferiblemente bulimia, anorexia, caquexia, obesidad o diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), preferiblemente diabetes, psicosis, alcoholismo, drogadicción y/o toxicomanía medicamentosa, preferiblemente drogadicción, diarrea y/o prurito.

Más preferiblemente aún, el medicamento de la presente invención es adecuado para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en obesidad, psicosis y/o drogadicción.

- 5 Otro aspecto de la presente invención es el uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de fórmula general I, incluidos los compuestos no reivindicados anteriores, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en 10 cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores cannabinoides, preferiblemente receptores cannabinoides 1 (CB_1), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del 15 sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunológico, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos de la reproducción.

Particularmente preferido es el uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido 20 de fórmula general I, incluidos los compuestos no reivindicados anteriores, opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus 25 sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes, y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en psicosis, esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos 30 espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus Alzheimer, Enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia oral tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, shock

endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, disfunciones alimentarias, preferiblemente para la regulación del apetito, para el mantenimiento, aumento o reducción del peso corporal, bulimia, anorexia, caquexia, obesidad, diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), trastornos de la memoria, alcoholismo, prurito, drogadicción, toxicomanía medicamentosa, preferiblemente abuso de uno o más de los medicamentos seleccionados del grupo consistente en opioides, barbitúricos, cannabis, cocaína, anfetaminas, fenciclidina, alucinógenos y benzodiazepinas, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

El medicamento según la presente invención puede estar en cualquier forma adecuada para la aplicación en humanos y/o animales, preferiblemente humanos incluidos recién nacidos, niños y adultos y puede obtenerse mediante procedimientos convencionales conocidos en el arte de la técnica. La composición del medicamento puede variar según la vía de administración.

El medicamento de la presente invención puede por ejemplo administrarse parenteralmente en combinación con excipientes líquidos inyectables convencionales, como agua o alcoholes adecuados. En estas composiciones inyectables pueden incluirse excipientes farmacéuticos convencionales para inyección, como estabilizantes, solubilizantes y tampones. Estos medicamentos se inyectan preferiblemente por vía intramuscular, intraperitoneal o intravenosa.

Los medicamentos según la presente invención también pueden formularse en composiciones para administración oral que contengan uno o más excipientes fisiológicamente compatibles, en forma sólida o líquida. Estas composiciones pueden contener ingredientes convencionales como aglutinantes, rellenos, lubricantes y humectantes aceptables. Las composiciones pueden adoptar cualquier forma conveniente, como comprimidos, pellets, cápsulas, pastillas, soluciones acuosas u oleosas, suspensiones, emulsiones o polvo seco para reconstitución con agua u otro medio líquido adecuado antes de su uso, para liberación inmediata o controlada.

Las formas orales líquidas para administración también pueden contener ciertos aditivos como edulcorantes, aromatizantes, conservantes y emulsificantes. También pueden formularse composiciones líquidas no acuosas para administración oral, que contengan aceites comestibles. Estas composiciones líquidas pueden encapsularse 5 convenientemente, por ejemplo en cápsulas de gelatina para dosificación unitaria.

Las composiciones de la presente invención también pueden administrarse tópicamente o mediante suppositorio.

10 La dosificación diaria en humanos y animales puede variar según factores basados en las respectivas especies u otros factores como edad, sexo, peso, grado de enfermedad, etc. La dosificación diaria en humanos puede hallarse preferiblemente en el rango de 1 a 2000, preferiblemente 1 a 1500, más preferiblemente aún 1 a 1000 miligramos como principio activo a administrar en una o varias tomas al día.

15

Métodos farmacológicos

I. Determinación in-vitro de la afinidad por los receptores CB₁/CB₂

20 La determinación in-vitro de la afinidad de los compuestos azetidínicos sustituidos de la presente invención por los receptores CB₁/CB₂ se llevó a cabo según describe la publicación de Ruth A. Ross, Heather C. Brockie et al., "Agonist-inverse agonist characterization at CB₁ y CB₂ cannabinoid receptors of L-759633, L759656 y AM630", British Journal of Pharmacology, 126, 665-
25 672, (1999). Las respectivas partes de las descripciones bibliográficas se incorporan como referencia y son parte de esta descripción. Los receptores humanos CB₁ y CB₂ transfectados se han obtenido de Receptor Biology, Inc. El radioligando utilizado con ambos receptores es [³H]-CP55940.

30

II. Sistema de bioensayo in-vivo para la determinación de la actividad cannabinoides

Modelo de tétrada en ratón

- 5 Las sustancias con afinidad por los receptores cannabinoides son conocidas por producir una amplia gama de efectos farmacológicos. Se sabe igualmente que la administración intravenosa de una sustancia con afinidad por los receptores cannabinoides en ratón produce analgesia, hipotermia, sedación y catalepsia.
- 10 Individualmente, ninguno de estos efectos puede ser considerado como prueba de que una sustancia probada tenga afinidad por los receptores cannabinoides, ya que todos estos efectos son comunes a varias clases de agentes con actividad central. Sin embargo, las sustancias que muestran todos estos efectos, es decir, las sustancias que son activas en este modelo de tétrada, son consideradas como
- 15 poseedoras de afinidad por los receptores cannabinoides. También se ha demostrado que los antagonistas de los receptores cannabinoides son altamente eficaces en el bloqueo de los efectos de un agonista cannabinoide en el modelo de tétrada en ratón.
- 20 El modelo de tétrada se describe, por ejemplo, en la publicación de A. C. Howlett et al, International Union of Pharmacology XXVII. Classification of Cannabinoid Receptors, Pharmacol Rev 54, 161-202 , 2002 y David R. Compton et al., „In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A) :Inhibition of Tetrahidrocannabinol- induced Responses and Apparent Agonist Activity“, J. Pharmacol. Exp. Ther. 277 , 2, 586-594, 1996. Las partes correspondientes de la descripción se incorporan como referencia.
- 25

Material y Métodos

- 30 En los siguientes experimentos se utilizaron ratones RMNI macho con pesos de 20-30 g (Harlan, Barcelona, España).

Los ratones fueron aclimatados al entorno de experimentación antes de aplicar los procedimientos de comportamiento mencionados a continuación. Se determinaron

valores de control pre-tratamiento de latencia de analgesia en placa caliente (en segundos), temperatura rectal, sedación y catalepsia.

Para determinar la actividad agonista de la sustancia probada, los ratones fueron
5 inyectados intravenosamente con la sustancia probada o el vehículo solo. 15 minutos después de la inyección se midió la latencia de la analgesia en placa caliente.

20 minutos después de la inyección se midieron temperatura rectal, sedación y catalepsia.

10 Para determinar la actividad antagonista se utilizó el mismo procedimiento que en la determinación de los efectos agonistas, con la diferencia de que la sustancia en la que se evaluó la actividad antagonista fue inyectada 5 minutos antes de la inyección intravenosa de 1.25 mg/kg de Win-55,212, un agonista conocido de los receptores
15 cannabinoides.

Analgesia en placa caliente

La analgesia en placa caliente se determina según el método descrito en Woolfe D.
20 et al. „The evaluation of analgesic action of pethidine hydrochloride (Demerol)“, J. Pharmacol. Exp. Ther. 80, 300-307, 1944. La respectiva descripción bibliográfica se incorpora como referencia y forma parte de la revelación.

Los ratones se colocan en una placa caliente (Analgesímetro Harvard) a $55 \pm 0.5^{\circ}\text{C}$
25 hasta que muestran una sensación dolorosa lamiéndose las patas o saltando, registrándose el tiempo hasta que aparecen estas sensaciones. Esta lectura se considera valor basal (B). En ausencia de respuesta dolorosa, el tiempo máximo que se permite a los ratones permanecer en la placa caliente es de 40 segundos para evitar lesiones cutáneas. Este periodo se denomina tiempo umbral (PC).

30 Quince minutos después de la administración de la sustancia probada, vuelve a colocarse a los ratones en la placa caliente y se repite el procedimiento descrito anteriormente. Este periodo se denomina lectura post-tratamiento (PT).

El grado de analgesia se determina a partir de la fórmula:

$$\% \text{ MEF de analgesia} = (\text{PT-B}) / (\text{PC-B}) \times 100$$



- 5 MEF = Máximo efecto posible.

Determinación de sedación y ataxia

- 10 Sedación y ataxia se determinan según el método descrito en Desmet L. K. C. et al. „Anticonvulsive properties of Cinarizine and Flunarizine in Rats y Mice“, Arzneim. - Forsch. (Frug Res) 25, 9, 1975. La respectiva descripción bibliográfica se incorpora como referencia y forma parte de la descripción.
- 15 El sistema de puntuación escogido es
- 0: sin ataxia;
1: dudoso;
2: manifiesta calma y tranquilidad;
20 3 ataxia pronunciada;

tanto antes como después del tratamiento.

El porcentaje de sedación se determina a partir de la fórmula:

- 25 % de sedación = media aritmética / 3 X 100

Hipotermia:

- 30 La hipotermia se determina según el método descrito en David R. Compton et al. „In-vivo Characterization of a Specific Cannabinoid Receptor Antagonist (SR141716A) Inhibition of Tetrahydrocannabinol- induced Responses and Apparent Agonist Activity“, J. Pharmacol Exp Ther. 277 , 2, 586-594, 1996. La respectiva descripción bibliográfica se incorpora como referencia y forma parte de la descripción.

- Las temperaturas rectales basales se determinan con un termómetro (Yellow Springs Instruments Co., Panlabs) y una sonda termistor insertada a 25mm antes de administrar la sustancia probada. La temperatura rectal vuelve a medirse 20 minutos después de la administración de la sustancia probada. Se calcula la diferencia de temperaturas en cada animal, considerándose que diferencias ≥ -2 °C representan actividad.
- 5

Catalepsia:

- 10 La catalepsia se determina según el método descrito en Alpermann H. G. et al. „Pharmacological effets of Hoe 249: A new potential antidepressant“, Drugs Dev. Res. 25, 267-282. 1992. La respectiva descripción bibliográfica se incorpora como referencia y forma parte de la descripción.
- 15 El efecto cataléptico de la sustancia probada se evalúa en base a la duración de la catalepsia, colocándose a los animales cabeza abajo con las patas traseras sobre la parte superior del bloque de madera.

El sistema de puntuación escogido es:

- 20 Catalepsia durante:
Más de 60 segundos = 6; 50 -60 segundos = 5, 40–50 segundos = 4, 30–40 segundos = 3, 20–30 segundos = 2, 5–10 segundos = 1, y menos de 5 segundos =0.
- 25 El porcentaje de catalepsia se determina a partir de la fórmula siguiente:

$$\% \text{ Catalepsia} = \text{media aritmética} / 6 \times 100$$

- La presente invención se ilustra a continuación mediante ejemplos. Estas
30 ilustraciones se facilitan exclusivamente a título de ejemplos y no limitan en modo alguno el espíritu general de la presente invención.

Ejemplos:

Los siguientes ejemplos (a)-(i) muestran la preparación de compuestos intermedios seleccionados utilizados en la síntesis de los compuestos azetidínicos de la presente invención.

(a).- treo-3-Bromo-1,2-epoxibutano.

A una solución de 20.4 g (0.284 mol) de trans-2-buten-1-ol en 60 ml de cloroformo

se le añadió Br₂ gota a gota hasta que la solución tomó una ligera coloración (cantidad teórica de Br₂: 45,4 g, 0.284 mol). A continuación se añadió alcohol crotílico gota a gota hasta que la solución volvió a ser transparente. Esta mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) durante 15 minutos, se dejó evaporar el disolvente y se obtuvo un residuo líquido oscuro. Este 2,3-dibromo-1-butanol crudo se disolvió en 140 ml de éter dietílico y a la solución resultante se le añadieron 16 g (0.284 mol) de hidróxido de potasio en 170 ml de agua. La mezcla se agitó durante 2 horas a temperatura ambiente, se separaron las dos capas y se lavó la capa orgánica con agua. Se dejó evaporar el disolvente y el residuo destilado al vacío para obtener 24 g (56% del teórico) de treo-3-bromo-1,2-epoxibutano con un punto de ebullición de 55-60°C a 25 mm Hg.

¹H RMN (CDCl₃, δ): 1.68 (d, 3H ,J=7 Hz); 2.69 (dd, 1H, J=5 y 2,5 Hz); 2.88 (dd, 1H,J=5 y 4 Hz); 3.18 (ddd,1H, J=7 , 4 y 2,5 Hz); 3.86 (q, 1H, J=7 Hz)

25 (b).- trans-1-Difenilmethyl-3-hidroxi-2- metilazetidina.

Una solución de treo-3-bromo-1,2-epoxibutano (9.8 g, 64.90 mmol) y aminodifenilmetano (11.8 g, 64.5 mmol) en 70 ml de metanol se mantuvo en agitación durante 80 horas a temperatura ambiente y 72 horas a reflujo. A

30 continuación la mezcla de reacción se evaporó a sequedad y el residuo viscoso se trató con éter dietílico y agua. La capa acuosa se alcalinizó con carbonato potásico y se extrajo con éter dietílico para obtener 9.4 g (61% del teórico) de trans-1-difenilmethyl-3-hidroxi-2-metilazetidina. La sal de clorhidrato correspondiente se

obtuvo disolviendo una solución del compuesto en una solución de etanol saturada con gas HCl y con posterior eliminación del disolvente al vacío.

Punto de fusión de clorhidrato: 100-103°C,

5 IR (film, cm⁻¹): 3400, 1450, 1156, 749. 702,

¹H RMN (CDCl₃, δ): 0.75 (d, J=6 Hz); 2.40 (b, 1H); 2.56 (t, 1H, J=6 Hz); 3.02 (q, 1H, J=6 Hz); 3.64 (t, 1H, J=6 Hz); 3.87 (quint., 1H, J=6 Hz); 4.34 (s, 1H); 7.27 (m, 10 H).

10 (c) **trans-1-Difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina.**

A una solución de 77.33 g (0.329 mol) trans-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina en 600 ml de diclorometano se le añadieron 50 g (0.495 mol) de trietilamina y la mezcla resultante se enfrió hasta 0° C. Se mantuvo la temperatura, se añadió gota a gota una solución de 50 g (0.437 mol) de cloruro de mesilo y la mezcla resultante se dejó en agitación durante 24 horas a temperatura ambiente. La solución resultante se lavó dos veces con agua (300 ml), se secó con sulfato sódico anhidro y se evaporó para obtener un aceite que, al cristalizar con éter de petróleo, rindió 104.6 g (96% del teórico) de trans-1-difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina con un punto de fusión de 68-71° C.

IR (film, cm⁻¹): 1361, 1339, 1178, 1152, 708,

¹H RMN (CDCl₃, δ): 0.63 (d, 3H, J=7 Hz); 2.85 (t, 1H, J=6 Hz); 2.96 (s, 3H); 3.62 (t, 2H, J=6 Hz), 4.39 (s, 1H); 4.55 (quint., 1H, J=6 Hz); 7.23 (m, 10H).

25

(d) **trans-3-Amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina**

En una mezcla de 150 ml de isopropanol y 100 ml de solución acuosa de amoniaco al 30 % (peso/peso) se disolvieron 31 g (93.65 mmol) de trans-1-difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina. La solución resultante se calentó a 70° C durante 2-3 horas mientras se controlaba la reacción por cromatografía de capa fina. Una vez completada la reacción, se dejó evaporar la mezcla de reacción hasta eliminar totalmente el isopropanol (aproximadamente 1/3 del volumen), extrayéndose el residuo con éter dietílico y agua. La capa acuosa se alcalinizó y se extrajo con

diclorometano para obtener 10 g del compuesto deseado. La capa etérica de la primera extracción se acidificó con ácido acético diluido al 5 % (volumen/volumen), la capa ácida se alcalinizó con hidróxido sódico y se extrajo con diclorometano, para obtener 6.3 g del compuesto, dando un total de 16.3 g (70% del teórico) de trans-3-

5 amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina con un punto de fusión de 68-69° C.

P.f. del correspondiente diclorhidrato : 150-153° C,

IR (film, cm⁻¹): 3270, 1450. 702,

¹H RMN (CDCl₃, δ): 0.64 (d, 3H, J=7 Hz), 2.20 (q, 1H, J=7 Hz); 2.63 (t, 1H, J=7 Hz);

10 2.90 (quinl., 1 H, J=7 Hz), 3.50 (t, 1H, J=7 Hz), 4.20 (s, 1H); 7.20 (m, 10H).

(e).- (2S,3R)-1-Difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina

El enantiómero (2S, 3R)-1-difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina se obtuvo

15 mediante el mismo procedimiento descrito anteriormente para la preparación del trans-racemato, pero utilizando (2S, 3R)-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina. El compuesto (2S, 3R)-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina se obtuvo a través de la resolución óptica de trans-1-difenilmetil-3-hidroxi-2-metilazetidina con (+)-(1S)-ácido camforsulfónico, según se describe en la publicación de J. Frigola et al., J. Med.

20 Chem., 1995, 38, 1203-1215.

(f).- (2S, 3R)-3-amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina

El compuesto (2S, 3R)-3-amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina se obtuvo como se

25 describe anteriormente en (d), utilizando (2S, 3R)-1-difenilmetil-2-metil-3-metilsulfoniloxiazetidina.

(g).- (2S, 3R)-N-(1-Benzhidril-2-metil-azetidin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida

30 A una solución de (2S, 3R)-3-amino-1-difenilmetil-2-metilazetidina (16,6 g, 65,9 mmoles) en diclorometano (90 ml) se le añadió, gota a gota, con agitación y enfriamiento a aproximadamente 0 °C, una solución de anhídrido trifluoracético (18,3 ml, 131,7 mmoles) en 25 ml de diclorometano.

Una vez completada la adición, la mezcla de reacción se agitó a temperatura ambiente durante dos horas, se añadió agua helada y se separaron las diferentes fases. La fase orgánica se lavó con una solución de bicarbonato sódico al 10 % (peso/peso), seguido por una solución saturada de cloruro sódico, se secó y evaporó

- 5 a sequedad bajo presión reducida para obtener 23.35 g (rendimiento 92% del teórico) de (2S, 3R)-N-(1-Benzidril-2-metil-azetidin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida en forma de aceite.

IR (film, cm⁻¹) : 3260, 1710, 1660, 1230.

10

Dicho producto se disolvió en etanol seco y se añadió una solución de ácido clorhídrico gas en éter dietílico, evaporándose a sequedad la solución resultante. El clorhidrato correspondiente se obtuvo en forma de sólido blanco con un punto de fusión de 208 - 212 °C.

15

IR del clorhidrato (KBr, cm⁻¹) : 3319, 1700, 1562, 1213, 1187, 700.

(h).- (2S, 3R)-2,2,2-Trifluoro-N-(2-metil-azetidin-3-il)-acetamida, clorhidrato

- 20 21,9 g (57 mmoles) de clorhidrato de (2S, 3R)-N-(1-Benzidril-2-metil-azetidin-3-il)-2,2,2-trifluoro-acetamida se disolvieron en 300 ml de metanol, se añadió Pd(OH)₂/C (20%, 4,4 g, humedad 50%), y la mezcla resultante se trató con H₂ a temperatura ambiente bajo presión de 150 psi durante 15 minutos. Se filtró la mezcla de reacción, se dejó evaporar el disolvente y se lavó el residuo con tolueno para obtener 12.3 g
25 (rendimiento 99%) de (2S, 3R)-2,2,2-Trifluoro-N-(2-metil-azetidin-3-il)-acetamida con un punto de fusión de 219 - 221 °C.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3244, 2895, 1727, 1563, 1213, 1177

30 **(i). – Bromuro de bis-(4-clorofenil)metilo**

Una solución de 4,4'-dclorobenzidrol (5g, 19,8 mmoles) y bromuro de acetilo (6 ml, 80 mmoles) en benceno (40 ml) se calentó a reflujo durante tres horas. La mezcla de

reacción se evaporó a sequedad, y el sólido resultante (6.2 g, rendimiento 100%) se usa directamente para la posterior síntesis sin purificación.

¹H RMN (CDCl₃, δ) : 6,2 (s, 1H), 7,3 (d, J=8,7Hz, 4H), 7,36 (d, J=8,7Hz, 4H).

5

Ejemplo 1:

4-Fluoro-ácido bencensulfónico-trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il éster

10

(1a)

2,2-dimetil-ácido propiónico-trans-1-benzhidril-2-metil-azetidin-3-il-ester

A una solución de la sal clorhidrato de trans-1-benzhidril-2-metil-azetidin-3-ol

- 15 (3,73 g, 12,8 mmoles) preparada según el ejemplo (b) indicado anteriormente en 80 ml de piridina, se le añadieron 4,4 ml de trietilamina y la mezcla se enfrió hasta aproximadamente 0 °C. A continuación, se añadió una solución de 2,4 ml (19,2 mmoles) de cloruro de trimetilacetilo (cloruro de pivaloilo), y la mezcla de reacción se calentó a aproximadamente 70 °C bajo atmósfera de gas inerte durante ocho horas.
- 20 Se dejó evaporar el disolvente, y el residuo se disolvió en éter dietílico, se lavó con agua, y se evaporó el éter para obtener la base libre.

¹H RMN (CDCl₃, δ) : 0,8 (d, J=6,3 Hz, 3H), 1,2 (s, 9H), 2,6 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,7 (dd, J=7,0 y 7,5 Hz, 1H), 4,3 (s, 1H); 4,6 (dd, J=6,0, 6,6 y 12,6 Hz), 7,25 (m, 6H), 7,4 (m, 4H).

- 25 El crudo se disolvió en 15 ml de etanol, añadiéndose una solución de ácido clorhídrico gas en etanol para precipitar la sal de clorhidrato, que se filtró y lavó con éter dietílico para obtener 3.95 g (rendimiento 85% del teórico) de la sal del clorhidrato, con un punto de fusión de 163 - 166 °C.

¹H RMN (d₆-DMSO, δ) : 1,15 (s+d, 12H), 3,8 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,6 (m, 1H), 4,9 (m, 1H), 5,8 (d, J=10 Hz, 1H), 7,4 (m, 6H), 7,75 (m, 4H), 12,2 (s, 1H).

(1b)**2,2-dimetil-ácido propiónico (*trans*-2-metil-azetidin-3-il) éster clorhidrato**

2,2-dimetil-ácido propiónico 2-metil-azetidin-3-il éster clorhidrato se obtuvo a partir
5 del compuesto obtenido según el paso (1a) tras el tratamiento descrito en el ejemplo
(h) indicado anteriormente (rendimiento 94% del teórico).

¹H RMN (CDCl₃, δ) : 1,2 (s, 9H), 1,7 (d, J=6,9 Hz, 3H), 3,9 (m, 1H), 4,2 (m, 1H), 4,4
(m, 1H), 4,9 (m, 1H), 9,8-10,1 (b, 2H).

10

(1c)**trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il-2,2-dimetil-ácido
propiónico**

15 Dicho compuesto se obtuvo según el método descrito en el ejemplo 2 presentado a
continuación utilizando bromuro de bis-(4-clorofenil)metilo, preparado según el
ejemplo (i) indicado anteriormente (rendimiento 95% del teórico).

¹H RMN (CDCl₃, δ) : 0,8 (d, J=6,5 Hz, 3H), 1,2 (s, 9H), 2,6 (m, 1H), 3,15 (m, 1H), 3,7
20 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,6 (m, 1H), 7,2-7,35 (m, 8H)

(1d)**1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-ol**

25 Este compuesto se obtuvo por hidrólisis del éster preparado según el paso (1c)
indicado anteriormente, disolviéndose en etanol que contenía 10 % en peso de
hidróxido sódico. La mezcla de reacción se mantuvo a temperatura ambiente
(aproximadamente 25 °C) durante toda la noche. Se obtuvo 1-[Bis-(4-cloro-fenil)-
metil]-2-metil-azetidin-3-ol con un rendimiento de 89%.

30

¹H RMN(CDCl₃, δ) : 0,8 (d, J=6,2 Hz, 3H), 2,5 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 3,9
(m, 1H), 4,3 (s, 1H), 7,2-7,3 (m, 8H)

(1e)**Ester trans [1-bis-(4-clorofenil)-metil]-2-metil-3-azetidinol del ácido 4-fluoro bencensulfónico**

- 5 Dicho compuesto se obtuvo según el método descrito en el ejemplo 5 presentado a continuación.

Punto de fusión = 105-107°C,

IR (KBr, cm⁻¹) : 1494, 1370, 1187, 1159, 1089, 1015,

- 10 ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 0,7 (d, J=6,2 Hz, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 10H), 7,9 (m, 2H).

Ejemplo 2

- 15 (2R, 3S)-N-{1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida

Una mezcla de bromuro de bis-(4-clorofenil)metilo (4 g, 12,6 mmoles), clorhidrato de (2R, 3S)-2-metil-3-trifluoroacetilamino azetidina (2,3 g, 10,5 mmoles) y carbonato potásico (16,5 g, 120 mmoles) en 400 ml de acetonitrilo se calentó a reflujo durante 24 horas. La mezcla de reacción se filtró y la solución transparente resultante se evaporó a sequedad. El crudo se cristalizó de acetato de etilo para obtener 2,9 g del producto. Otros 0,4 g del producto se obtuvieron por tratamiento de las aguas madres. El rendimiento global del compuesto (2R, 3S)-N-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida fue 3,3 g (rendimiento 67% del teórico).

- IR (KBr, cm⁻¹) : 3262, 3080, 1678, 1495, 1200, 1080, 799,
¹H RMN (d₆-DMSO + TFA, δ) : 1,0 (d, J=5,6Hz, 3H). 3,95, dd, J=6,8 y 17,9Hz, 1H), 4,3 (2dd, 2H), 4,6 (dd, J=6,8 y 13,2Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 8H), 9,8 (d, J=5,3Hz, 1H).

Ejemplo 3

(2R, 3S)-1-[Bis-(4-clorofenilo)metil]-2-metil-azetidin-3-il amina

5 (2R, 3S)-N-{1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida
(2,8 g, 6,7 mmoles) se suspendió en una solución de hidróxido sódico (25 ml, ≈ 60
mmoles) y 60 ml de etanol y se agitó a temperatura ambiente (aproximadamente 25
°C), observándose la disolución gradual hasta obtener una solución transparente. Al
cabo de tres horas, se evaporó el disolvente a presión reducida y se extrajo la
10 solución básica resultante con acetato de etilo, se lavó con agua, se secó con sulfato
sódico y se evaporó a sequedad. Se obtuvo (2R, 3S)-1-[Bis-(4-clorofenilo)metil]-2-
metil-azetidin-3-il amina en forma de aceite (1.95 g, rendimiento 91% del teórico).

IR (KBr, cm⁻¹) : 3369, 1495, 1110, 1030, 790,

15 ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 0,75 (d, J=5,8Hz, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,6
(m, 1H), 4,2, (s, 1H), 9, 7,2-7,3 (m, 8H).

El producto se disolvió en una solución etanólica saturada con ácido clorhídrico gas
y a continuación el disolvente se evaporó para obtener la correspondiente sal de
20 diclorhidrato.

IR (KBr, cm⁻¹) : 3380, 1488, 1094, 1014

[α]_D -35,5 (c 1,0, MeOH)

Ejemplo 5

(2S, 3R)-N-{1-[Bis-(4-clorofenilo)metil]-2-metilazetidin-3-il}-4-fluoro-benceno sulfonamida

30 Se disolvió (2R, 3S)-1-[bis-(4-clorofenilo)metil]-2-metil-azetidin-3-il amina (0,15 g,
0,47 mmoles) y trietilamina (84 µl, 0,59 mmoles) en tetrahidrofurano anhídrico
(6ml). La mezcla se enfrió en baño de hielo a 0 °C y se añadió gota a gota una
solución de cloruro de 4-bencen-sulfonilo (0,11 g, 0,54 mmoles) en THF (4 ml).
Se retiró el baño de enfriamiento, se dejó que la mezcla de reacción se calentara

a temperatura ambiente (aproximadamente 25 °C) y se agitó hasta el día siguiente. Se extrajo el disolvente a presión reducida y el residuo se redissolvió en acetato de etilo y agua. La solución orgánica se lavó con una solución saturada de bicarbonato sódico, agua, se secó con sulfato sódico y se evaporó a

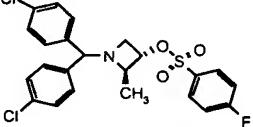
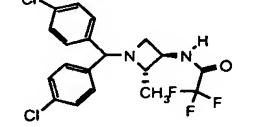
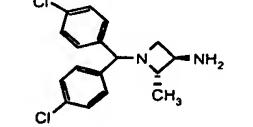
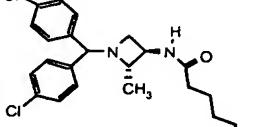
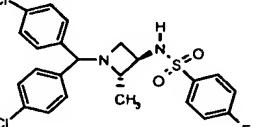
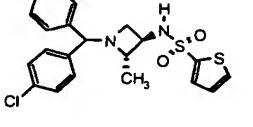
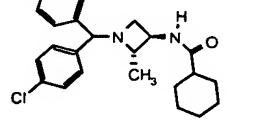
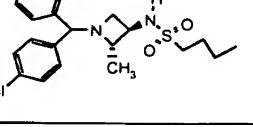
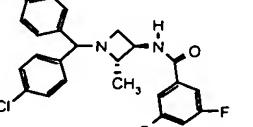
- 5 sequedad. Se obtuvo 0.16 g de (2R, 3S)-1-N-{1-[bis-(4-clorofenilo) metil]-2-metilazetidin-3-il}-4-fluorobencensulfonamida (rendimiento 75% del teórico) con un punto de fusión de 154-157 °C.

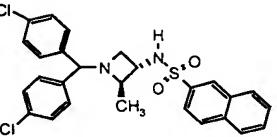
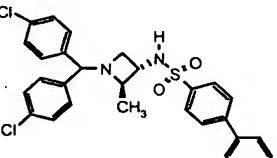
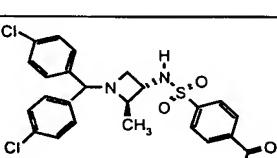
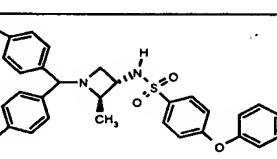
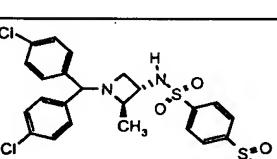
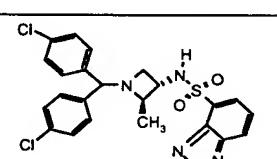
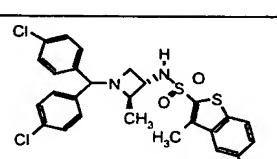
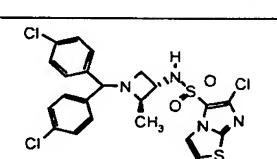
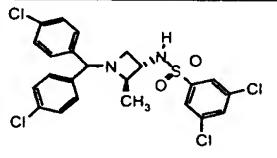
IR (KBr, cm⁻¹) : 3255, 1592, 1492, 1155, 1090, 802.

- 10 ¹H RMN (CDCl₃, δ) : 0,6 (d, J=5,8Hz, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,2 (s, 1H), 4,8 (d, J=8,4Hz, 1H), 7,1-7,25 (m, 10H), 7,8 (m, 2H).
[α]_D -61,5 (c 1,0, MeOH).

- 15 En la tabla 1 siguiente se muestran los compuestos preparados según los ejemplos 1, 2, 3 y 5 indicados anteriormente. También se incluyen los ejemplos de los compuestos 4 y 6-31, preparados mediante métodos análogos.

Tabla 1:

Ej.		p.f. °C	IR (KBr, cm ⁻¹)	¹ H RMN (CDCl ₃ , δ)
1		105- 107	1494, 1370, 1187, 1159, 1089, 1015	0,7 (d, J=6,2 Hz, 3H), 2,7 (m, 1H), 3,3 (m, 1H), 3,5 (m, 1H), 4,3 (s, 1H), 4,4 (m, 1H), 7,2 (m, 10H), 7,9 (m, 2H)
2		122- 127	3262, 3080, 1678, 1495, 1200, 1080, 799	(d ₆ -DMSO+TFA, δ):1,0 (d, J=5,6 Hz, 3H), 3,95, dd, J=6,8 y 17,9Hz, 1H), 4,3 (2dd, 2H), 4,6 (dd, J=6,8 y 13,2Hz, 1H), 5,7 (s, 1H), 7,4-7,5 (m, 8H), 9,8 (d, J=5,3Hz, 1H)
3		134- 136	3369, 1495, 1110, 1030, 790	0,75 (d, J=5,8Hz, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,7 (m, 1H), 3,0 (m, 1H), 3,6 (m, 1H), 4,2, (s, 1H), 9, 7,2- 7,3 (m, 8H).
4		amorfo	3385, 2930, 1686, 1493, 1092, 1013, 801	0,85(m,6H), 1,3(m,4H), 1,6(m,2H), 2,1(t,J=7,5Hz,2H), 2,4(t,J=7,5Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,6(t,J=7,5Hz, 1H), 4,1(m,1H), 4,3(s,1H), 5,4(d,J=6,8Hz,1H), 7,2(m,8H)
5		154- 157	3255, 1592, 1492, 1155, 1090, 802	0,6 (d, J=5,8 Hz, 3H), 2,3 (m, 1H), 2,9 (m, 1H), 3,4 (m, 2H), 4,2 (s, 1H), 4,8 (d, J=8,4 Hz, 1H), 7,1-7,25 (m, 10H), 7,8 (m, 2H)
6		72-76	3262, 1489, 1155, 1089, 1014, 804	0,65(d,J=6,2Hz,-H), 2,4(t,J=7,4 Hz,1H), 3,0(m,1H), 3,4-3,55(m, 2H), 4,2(s,1H),4,9(d,J=8,8Hz, 1H),7(t,J=4,0,4,7Hz,1H),7,2(m,8 H),7,6(m,2H)
7		65-68	3293, 2929, 1638, 1542, 1489, 1089, 1014	0,8(d,J=6,2Hz,3H), 1,2(m, 6H), 1,4(m,4H), 2,0(t,1H), 2,45 (t,J=7,5 Hz,1H), 2,9(m, 1H), 3,6(t,J=7,1Hz,1H),4,25(s,1H),5, 5(d,J=7,9,1H), 7,3(m, 8H)
8		(HCl) 90-96	(HCl):3422, 2961, 1496, 1330, 1143, 1093, 1014, 801	(HCl,d ₆ DMSO):0,8-1,6(m,10H), 3,0(m,2H), 3,6-3,9(m,2H), 4,1- 4,5(m,2H), 5,8(b,1H), 7,5- 8,0(m,9H), 12,2(b,1H)
9		57-60	3293, 1638, 1596, 1544, 1489, 1332, 1089, 803	0,9 (d, J=5,8Hz, 3H), 2,6 (m, 1H), 3,1 (m, 1H), 3,7 (m, 1H), 4,3 (m+s, 2H), 6,1 (b, 1H), 6,95 (m, 1H), 7,2 (m, 10H)

10		156-160	3231, 1488, 1330, 1159, 1086, 1013, 811	0,55(d,J=6,2Hz,3H), 2,35(t, J=7,6Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,4-3,6 (m,2H),4,1(s,1H),4,9(d,J=9 Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,6(m,2H), 7,7(m,1H),7,9(m,3H), 8,4(s,1H)
11		145-148	3220, 1590, 1488, 1321, 1161, 1089, 801	0,6(d,J=6,2Hz,3H), 2,4(t,J=7,3 Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,5(m,2H), 4,2(s,1H),4,9(d,J=8,8Hz,1H), 7,2 (m,8H), 7,4(m,3H), 7,6(m,2 H), 7,7(m,2H), 7,9(m,2H)
12		177-180	3224, 1694, 1489, 1164, 1088, 804	0,6(d,J=6,1Hz,3H), 2,3(t,J=7,3 Hz,1H), 2,6(s,3H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H), 4,2(s,1H), 4,9(d,J=9 Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,9(d,J=7 Hz,2H), 8(d,J=7Hz,2H)
13		115-119	3220, 1578, 1481, 1246, 1157, 1090, 1012, 803	0,6(d,J=6,2Hz,3H), 2,3(m,1H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H), 4,2(s, 1H), 4,7(d,J=8,6Hz,1H), 6,9(d, J=9Hz,2H), 7(d,J=9Hz,2H), 7,2 (m,8H), 7,5(d,J=9Hz,2H), 7,8(d,J=9Hz,2H)
14		202-204	3239, 1490, 1321, 1167, 1091, 1014, 741	0,65(d,J=6,1Hz,3H), 2,4(m,1 H), 2,9(m,1H), 3,1(s,3H),3,4(m, 2H), 4,2(s,1H), 4,8(d,J=8,5Hz, 1H), 7,2(m,8H), 8(2d,J=8,4Hz, 4H)
15		76-80	3288, 1523, 1489, 1335, 1159, 1089, 804	0,45 (d, J=6Hz, 3H), 2,3 (t,J=7,5Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,3 (t,J=7,5Hz,1H), 3,5(m,1H), 4,1 (s,1H), 5,6 (d,J=8,6Hz,1H), 7,2 (m,8H), 7,7 (dd,J=7 y 9Hz,1H), 8,2 (m,2H)
16		105-108	3233, 1488, 1338, 1157, 1087, 799	0,6 (d,J=5,9Hz,3H), 2,4 (t,J=7,5Hz,1H), 2,6(s,3H), 3(m,1H), 3,4-3,6(m,2H), 4,2(s,1H), 5,1(d,J=9,3Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,4(d,J=8,5Hz,1H), 7,7(m,2H)
17		164-169	3448, 1489, 1459, 1340, 1250, 1178, 1142, 1089,	0,6(d,J=6,1Hz,3H), 2,5(m,1H), 3(m,1H), 3,5(m,2H), 4,2(s,1H), 5,2(d,J=8,1Hz,1H), 7(d,J=4,6 Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,9(d, J=4,6Hz,1H)
18		144-146	3293, 1569, 1489, 1334, 1166, 1140, 1089, 803	0,65(d,J=6Hz,3H), 2,4(m,1H), 3(m,1H), 3,5(m,2H), 4,2(s,1H), 4,8(d,J=8,5Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,5(s,1H), 7,7(s,2H)

19		123-128	3263, 1489, 1320, 1150, 1088, 1014, 805	0,7(d,J=6Hz,3H), 2(t,J=7,5Hz,1H), 2,7(m,1H), 3,3-3,6(m,6H), 4(s,1H), 4,3(d,J=9Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,3-7,5(m,4H), 7,7(d,J=7,7Hz,1H), 7,8(d,J=7,2Hz,1H), 7,9(d,J=7,5Hz,1H)
20		117-118	3319, 1489, 1328, 1167, 1136, 1090, 804	0,7(d,J=6Hz,3H), 2,4(t,J=7,5Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,35(m,1H), 3,5(t,J=7,5Hz,1H), 4,2(s,1H), 4,3 (d,J=9,3Hz,1H), 7,2-7,4(m,13H)
21		65-67	3279, 2961, 1743, 1489, 1331, 1147, 1089, 804	0,8(m,6H), 0,9(d,J=7,2Hz,3H), 1,4(m,1H), 1,8-2,2(m,5H), 2,4 (m,1H), 2,6(m,1H), 2,9-3,3(m,3H), 3,7(m,2H), 4,3(s,1H), 5,8(m,1H), 7,2(m,8H)
22		171-174	3292, 1489, 1328, 1162, 1135, 1089, 1015, 800	0,4(d,J=6Hz,3H), 2,2(t,J=7,5Hz,1H), 2,8(m,1H), 3,3(t,J=7,5Hz,1H), 3,4(m,1H), 4,1(s,1H), 5(d,J=9,4Hz,1H), 7,15(m,8H), 7,5-7,7(m,3H), 7,9(d,J=8Hz,1H), 8(d,J=7,7Hz,1H), 8,25(d,J=7,3Hz,1H), 8,5(d,J=8,1Hz,1H)
23		160-162	3225, 1583, 1488, 1323, 1244, 1159, 1091, 803	0,6(d,J=6,3Hz,3H), 2,3(m,1H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H), 4,2(s,1H), 4,8(d,J=8,7Hz,1H), 7(m,3H), 7,2(m,10H), 7,4(m,2H), 7,75(d,J=8,8Hz,2H)
24		173-175	3290, 1490, 1323, 1152, 1088, 803	0,65(d,J=6Hz,3H), 2,3(s,3H), 2,4(m,4H), 2,9(m,1H), 3,4(m,1H), 3,5(t,J=7,1Hz,1H), 3,7(s,3H), 4,2(s,1H), 4,7(d,J=9,3Hz,1H), 7,2(m,8H)
25		192-197	3295, 1489, 1334, 1159, 1088, 800, 753	0,5(d,J=6Hz,3H), 2,3(t,J=7,5Hz,1H), 2,9(m,1H), 3,4(t,J=7,4Hz,1H), 3,5(m,1H), 4,1(s,1H), 5(d,J=8,9Hz,1H), 7,2(m,8H), 7,5(m,2H), 7,9(d,J=7,1Hz,1H), 8,2(d,J=8,6Hz,1H)
26		173-176	3233, 3155, 1501, 1488, 1327, 1156, 1089,	0,7(d,J=6Hz,3H), 2,4(m+s,4H), 3(m,1H), 3,5(m,2H), 4,2(s,1H), 4,9(d,J=7,7Hz,1H), 7,2-7,4(m,10H), 7,5(m,3H), 7,8(s,1H)
27		182-186	1591, 1491, 1347, 1166, 1086, 1012	0,7(d,J=6,1Hz,3H), 2,6(s,3H), 2,8(t,J=7Hz,1H), 3,2(m,1H), 3,4(m,2H), 4,3(s,1H), 7,1-7,3(m,10H), 7,7(m,2H)

28		75-78	1592, 1509, 1493, 1349, 1220, 1156, 1089,	0,6(d,J=5,9Hz,3H), 2,6(t,J=7,5 Hz,1H), 3(m,1H), 3,2(t,J=7,6 Hz,1H), 3,9(m,1H), 4(s,1H), 4,4 (s,2H), 7-7,3(m,14H),7,8(m,2H)
29		91-97	2967, 1592, 1492, 1351, 1157, 1088, 1014, 804	0,7(d,J=6Hz,3H), 0,9(t,J=7,3 Hz,3H), 1,6(m,2H), 2,7(t,J=7,7 Hz,1H), 3(m,2H), 3,2(m,1H), 3,4(t,J=7,2Hz,1H), 3,7(m,1H), 4,3 (s,1H), 7,1-7,3(m,10H), 7,7(m,2H)
30		amorfo	1592, 1493, 1370, 1169, 1157, 1088	0,6(d,J=6,3Hz,3H), 3,3(t,J=7,5 Hz,1H), 3,35(s,3H), 3,45(t,J=8,1Hz,1H), 3,9(m,1H), 4,4(m,1H), 4,5(s,1H), 7,2(m,10H), 8(m,2H)
31		60-64	1591, 1493, 1376, 1175, 1154, 1087, 838	0,5(d,J=6Hz,3H), 3,3-3,4(m,2H), 4(m,1H), 4,3(m,1H); 4,5(s,1H), 7,2(m,12H), 8(m,4H),
32		154-157	3238, 1591, 1490, 1325, 1157, 1090, 802	0,6(d,J=6Hz,3H), 2,3(m,1H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H); 4,2(s,1H), 4,75(d,J=7,6Hz, 1H), 7,1-7,25(m,12H), 7,8 (m, 2H)
Racemato				
33		154-158	3254, 1593, 1492, 1154, 1329, 1090, 803	0,5(d,J=6Hz,3H), 2,3(m,1H), 2,9(m,1H), 3,4(m,2H); 4,1(s,1H), 4,7(d,J=8,9 Hz,1H), 7,1-7,2 (m,12H), 7,8 (m, 2H)
(2R, 3S)				

Datos farmacológicos:**I. Determinación in-vitro de la afinidad por los receptores CB1/CB2**

- 5 La afinidad de los compuestos azetidínicos sustituidos por los receptores CB1/CB2 se determina según se ha descrito anteriormente. En la tabla II siguiente se muestran algunos de los valores obtenidos:

Tabla II:

10

Compuesto según el Ejemplo	Receptor CB ₁ Radioligando:[³ H]- CP55940		Receptor CB ₂ Radioligando:[³ H]-CP55940	
	% Inhibición 10^{-6} M	K _i (nM)	% Inhibición 10^{-6} M	K _i (nM)
1	60%	---	---	---
5	59%	264	4,6%	---
6	66%	---	13,5%	---
14	82%	---	---	---
15	66%	---	---	---
18	95%	---	---	---
25	87%	---	---	---
33	71%	---	---	---

II. Sistema de bioensayo in-vivo para la determinación de la actividad cannabinoide

La determinación in-vivo de la actividad cannabinoide se realizó según se ha

- 5 descrito anteriormente. En la tabla III siguiente se muestran algunos de los valores obtenidos:

Tabla III:

Compuesto según el ejemplo:	Dosis administrada: 5 mg/kg i.v. Efecto agonista				Dosis administrada 5 mg/kg i.v. antes de Win 55212-2 a una dosis de 1,25 mg/kg i.v. Efecto antagonista			
	A	B	C.	D	A	B.	C	D
1	5	0	0	0	46	100	47	20
5	2	0	0	0	77	100	71	57
6	0	0	0	0	32	32	51	46
14	16	0	0	0	12	71	14	9
15	14	0	0	0	72	100	57	71

10

i.v. intravenoso

A: Test en placa caliente

B: Hipotermia

C: Catalepsia

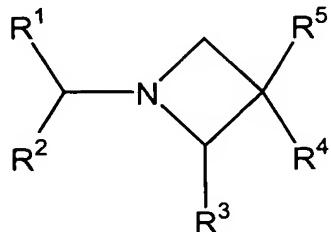
15 D: Sedación

Como muestran los valores de la tabla III, los compuestos azetidínicos de la presente invención actúan como antagonistas de los receptores cannabinoides, particularmente de los receptores CB₁.

20

Reivindicaciones:

1. Compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general I,



5

I

en la cual

R¹ representa un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido,

10 R² representa un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido,

15 R³ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado, con la condición de que R³ se enlace con el anillo azetidínico a través de un átomo de carbono,

R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo lineal o ramificado, o un grupo arilo opcionalmente al menos monosustituido,

5 R⁵ representa un grupo –O-SO₂-R⁶, un grupo –NH-CO-R⁷, un grupo –NH₂, un grupo –NH-SO₂-R⁸, un grupo –NR⁹-SO₂-R¹⁰ o un grupo O-CO-R¹¹,

10 R⁶ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual se puede condensar 15 con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,

20 R⁷ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar 25 condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,

30 R⁸ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o en forma de puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo

- arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual se puede condensar con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,
- 5 R⁹ representa un grupo -SO₂-R¹², un grupo -CO-R¹³, un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede ser enlazado por un grupo alquíleno
- 10 lineal o ramificado y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno,
- 15 R¹⁰ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico
- 20 y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,
- 25 R¹¹ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico
- 30 y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar

condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,

R¹² representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o puente, y/o estar en forma de

puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,

R¹³ representa un grupo alifático lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o puente, y/o estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o enlazarse vía un grupo alquíleno lineal o ramificado,

25 opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes,

con la condición de que los compuestos de fórmula general I, donde R¹ y R² representan cada uno un grupo fenilo no sustituido, R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶ y R⁶ representa un grupo metilo, sean excluidos.

- 5 2. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizados en que R¹ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo -CO-NR^AR^B-, un grupo-CO-NH-NR^CR^D, un grupo alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆- alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆ alquilo -SO-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆- alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxilo y un grupo alquieno -C₁₋₆-NR^ER^F,
- 10 en el cual R^A, R^B, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o R^A y R^B junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más, grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,
- 20 R^C, R^D, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆- cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆ alquilo -O-C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C, R^D junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquieno C₁₋₆ - alquilo -O-C₁₋₆ y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un
- 25 R^C, R^D, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆- cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆ alquilo -O-C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C, R^D junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquieno C₁₋₆ - alquilo -O-C₁₋₆ y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un
- 30 R^C, R^D, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆- cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆ alquilo -O-C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C, R^D junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquieno C₁₋₆ - alquilo -O-C₁₋₆ y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un
- 35 R^C, R^D, idénticos o diferentes, representan un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆- cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆ alquilo -O-C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C, R^D junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxilo, un grupo alquieno C₁₋₆ - alquilo -O-C₁₋₆ y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un

heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y

en el cual R^E , R^F , idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o R^E y R^F junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

preferiblemente R^1 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxilo, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo carboxi, más preferiblemente R^1 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, más preferiblemente aún R^1 representa un grupo fenilo, que está sustituido por un átomo de cloro en la posición 4.

- 25 3. Compuestos, de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, caracterizados en que R^2 representa un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente R^2 representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un

- átomo de halógeno, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo -CO-NR^AR^B, un grupo -CO-NH-NR^CR^D, un grupo alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO-C₁₋₆, un grupo alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆ - alquilo S-C₁₋₆, un grupo alquieno - alquilo C₁₋₆ - SO-C₁₋₆, un grupo alquieno -C₁₋₆ alquilo -SO₂-C₁₋₆, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi y un grupo alquieno -C₁₋₆ -NR^ER^F,
- en el cual R^A, R^B, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o R^A y R^B junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,
- R^C, R^D, idénticos o diferentes, representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O-C₁₋₆, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆ -cicloalquilo C₃₋₈, un grupo alquieno C₁₋₆ - alquilo O-C₁₋₆ o un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, o R^C, R^D junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionados del grupo consistente en un grupo alquilo C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-O- C₁₋₆, un grupo alquilo -CO-NH- C₁₋₆, un grupo alquilo -CS-NH- C₁₋₆, un grupo oxo, un grupo alquilo C₁₋₆ sustituido por uno o más grupos hidroxi, un grupo alquieno C₁₋₆ alquilo -O-C₁₋₆ y un grupo -CO-NH₂ y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo, y
- en el cual R^E, R^F, idénticos o diferentes, representan hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₆, o R^E y R^F junto con el átomo puente de nitrógeno forman un sistema anular heterocíclico de 3 a 10 miembros, mono- o bicíclico, saturado, que puede estar al menos monosustituido por uno o más grupos alquilo C₁₋₆ idénticos o

diferentes y/o que puede contener al menos un heteroátomo adicional seleccionado del grupo consistente en nitrógeno, oxígeno y sulfuro como miembro del anillo,

- 5 más preferiblemente R² representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi, más preferiblemente aún R² representa un grupo fenilo, que está sustituido por un átomo de cloro en la posición 4.
- 10
- 15 4. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-3, caracterizados en que R³ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R³ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, más preferiblemente R³ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, no sustituido, más preferiblemente aún R³ representa un grupo metilo.
- 20
- 25
- 30 5. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-4, caracterizados en que R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo ciano, un grupo carboxi, un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, o un grupo arilo de 5 o 6 miembros, opcionalmente al menos monosustituido, preferiblemente R⁴ representa un átomo de hidrógeno, un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, o un

grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente R⁴ representa un átomo de hidrógeno o un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente aún R⁴ representa un átomo de hidrógeno.

- 5 6. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-5, caracterizados en que R⁵ representa un grupo –O-SO₂-R⁶, un grupo –NH-CO-R⁷, un grupo –NH₂, un grupo –NH-SO₂-R⁸ o un grupo –NR⁹-SO₂-R¹⁰, preferiblemente R⁵ representa un grupo –O-SO₂-R⁶, un grupo –NH-SO₂-R⁸ o un grupo –NR⁹-SO₂-R¹⁰.

10 7. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-6, caracterizados en que R⁶ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R⁶ representa un grupo cicloalifático C₃₋₈ opcionalmente al menos monosustituido o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, en el cual los respectivos sustituyentes se seleccionan independientemente del grupo formado por un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo alcoxi C₁₋₆ lineal o ramificado, un grupo formilo, un grupo hidroxi, un grupo trifluorometilo, un grupo trifluorometoxi, un grupo ciano y un grupo carboxi, más preferiblemente R⁶ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi.

15 8. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-7, caracterizados en que R⁷ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado,

- saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, preferiblemente R⁷ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₅₋₆ saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, más preferiblemente R⁷ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₅₋₆ saturado, opcionalmente al menos monosustituido, o un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, en el cual en cada caso los sustituyentes se seleccionan, independientemente unos de otros, del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo metoxi, un grupo trifluorometilo y un grupo trifluorometoxi.
- 20 9. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-8, caracterizados en que R⁸ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₅ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, preferiblemente R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado

con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R⁸ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-Dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún R⁸ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

30

10. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-9, caracterizados en que R⁹ representa un grupo -SO₂-R¹², un grupo -CO-R¹³, un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que

puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo
opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual
puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede
estar enlazado por un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado y/o en forma de
5 puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₆ lineal o ramificado, o un grupo arilo o
heteroarilo opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar
condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía
un grupo alquíleno C₁₋₆, preferiblemente R⁹ representa un grupo -SO₂-R¹², un
grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, o un grupo fenilo opcionalmente al menos
10 monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₂, más
preferiblemente R⁹ representa un grupo -SO₂-R¹², un grupo alquilo C₁₋₃ lineal o
ramificado, o un grupo fenilo, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₂ y/o
está sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s)
15 del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro y un átomo de
bromo.

11. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-10,
caracterizados en que R¹⁰ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado,
saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo
20 cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo
menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo
como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular
mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en
forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo
25 alquíleno C₁₋₅ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros
opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un
sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋
10 lineal o ramificado, preferiblemente R¹⁰ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal
30 o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆, saturado o insaturado, que puede estar
opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo
menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado
con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo
alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente
mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo

de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R¹⁰ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo 5
opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Imidazo[2.1-b]tiazol 10
opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún R¹⁰ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos 15
monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol 20
opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos 25
o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxy, un grupo fenoxy sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

12. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-11, caracterizados en que R¹¹ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, 30
saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en

forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₅ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, preferiblemente R¹¹ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R¹¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-Benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún R¹¹ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo Benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un

átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxy, un grupo fenoxy sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

- 5 13. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-12, caracterizados en que R¹² representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₅ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, preferiblemente R¹² representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R¹² representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más

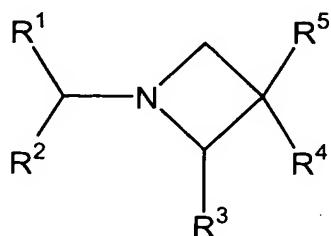
preferiblemente aún R¹² representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

15

14. Compuestos, de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-13, caracterizados en que R¹³ representa un grupo alifático C₁₋₁₀ lineal o ramificado, saturado o insaturado, opcionalmente al menos monosustituido, un grupo cicloalifático C₃₋₈, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₅ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₁₀ lineal o ramificado, preferiblemente R¹³ representa un grupo alquilo C₁₋₁₀ lineal o ramificado, un grupo cicloalifático C₅₋₆, saturado o insaturado, que puede estar opcionalmente por lo menos monosustituido, conteniendo opcionalmente por lo menos un heteroátomo como miembro del anillo, el cual puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o en forma de puente y/o puede estar en forma de puente mediante un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, o un grupo arilo o heteroarilo de 5 o 6 miembros opcionalmente al menos monosustituido, el cual

puede estar condensado con un sistema anular mono- o policíclico y/o puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃ lineal o ramificado, más preferiblemente R¹³ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, más preferiblemente aún R¹³ representa un grupo metilo, un grupo etilo, un grupo n-propilo, un grupo n-butilo, un grupo fenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo bencilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo naftilo opcionalmente al menos monosustituido, que puede enlazarse vía un grupo alquíleno C₁₋₃, un grupo tienilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo benzo[b]tiofenilo opcionalmente al menos monosustituido, un grupo imidazo[2.1-b]tiazol opcionalmente al menos monosustituido, un grupo 1H-pirazol opcionalmente al menos monosustituido o un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, en el cual dichos sustituyentes, si están presentes, son idénticos o diferentes y se seleccionan del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un átomo de bromo, un grupo metilo, un grupo formilo, un grupo fenilo, un grupo fenoxi, un grupo fenoxi sustituido por bromo en la posición 4 y un grupo metilsulfonilo.

15. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-14 de fórmula general I,



en la cual

5 R¹ representa un grupo fenilo, que está monosustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en la posición 4 del anillo fenilo,

10 R² representa un grupo fenilo, que está monosustituido por un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro, en la posición 4 del anillo fenilo,

15 R³ representa un grupo alquilo C₁₋₆ lineal o ramificado, no sustituido, preferiblemente un grupo metilo,

20 R⁴ representa un átomo de hidrógeno,

25 R⁵ representa un grupo –O-SO₂-R⁶, un grupo –NH-CO-R⁷, un grupo –NH₂, un grupo –NH-SO₂-R⁸, o un grupo –NR⁹-SO₂-R¹⁰

30 R⁶ representa un anillo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,

35 R⁷ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado, que está al menos parcialmente fluorado, un grupo cicloalquilo C₃₋₈, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de halógeno, preferiblemente uno o más átomos de flúor,

40 R⁸ representa un grupo alquilo C₁₋₅ lineal o ramificado,

45 un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un átomo de flúor, un átomo de cloro, un grupo fenilo no sustituido, un grupo formilo, un grupo metilsulfonilo, un grupo bencilo y un grupo fenoxy, que está opcionalmente monosustituido por un átomo de bromo en su posición 4,

- un grupo naftilo, que puede enlazarse vía un grupo metileno o etileno,
- 5 un grupo benzo[b]tiofeno, que está opcionalmente sustituido por uno o más grupos metilo y/o uno o más átomos de cloro,
- 10 un grupo pirazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más sustituyentes independientemente seleccionado(s) del grupo consistente en un grupo metilo, un grupo etilo y un grupo fenilo,
- 15 un grupo imidazo[2,1-b]tiazol, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de cloro,
- 20 un grupo tienilo, un grupo furilo, un grupo 2,1,3-benzotiadiazol, un grupo 7,7-dimetil-2-oxo-biciclo-[2.2.1]-hept-1-il, o un grupo bencilo,
R⁹ representa un grupo alquilo C₁₋₅, preferiblemente un grupo metilo, un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro, un grupo bencilo, en el cual el anillo está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro, o un grupo -SO₂-R¹²,
- 25 R¹⁰ representa un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,
- 30 R¹² representa un grupo alquilo C₁₋₅, preferiblemente un grupo metilo, o un grupo fenilo, que está opcionalmente sustituido por uno o más átomos de flúor y/o uno o más átomos de cloro,
opcionalmente en forma de uno de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros o diasterómeros, su racemato o en forma de una mezcla de al menos dos de sus estereoisómeros, preferiblemente enantiómeros y/o diasterómeros, en cualquier relación de mezcla, o uno de sus N-óxidos correspondientes, una de sus sales correspondientes, o uno de sus solvatos correspondientes.

16. Compuestos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-15, seleccionados del grupo consistente en

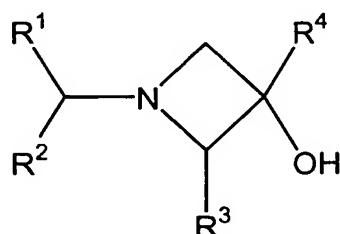
- 5 [1] Éster del ácido 4-fluoro-bencensulfónico 1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-trans-2-metil-3-azetidinol,
- [2] N-((2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-2,2,2-trifluoro-acetamida,
- 10 [3] (2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-3-aminoazetidina,
- [4] Amida {1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido hexanoico,
- 15 [5] N-((2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fluoro-bencensulfonamida,
- [6] Amida {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 2-tiofen sulfónico
- 20 [7] Amida {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido ciclohexancarboxílico,
- [8] Amida {(2S,3R)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido butan-1-sulfónico,
- 25 [9] N-((2S,3R)-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-3,5-difluoro-benzamida,
- 30 [10] Amida {trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido naftalen-2-sulfónico,
- [11] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido bifenil-4-sulfónico,

- [12] 4-Acetyl-N-{trans-1-[bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl}-benzenesulfonamide,
- 5 [13] N-{trans-1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl}-4-(4-bromo-phenoxy)-benzenesulfonamide,
- [14] N-{trans-1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl}-4-methylsulfonyl-benzenesulfonamide,
- 10 [15] Amida {trans-1-[bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl} del ácido 2,1,3-benzotiadiazol-4-sulfónico,
- [16] Amida {trans-1-[bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl} del ácido 5-chloro-3-methyl-benzo[b]thiophen-2-sulfónico,
- 15 [17] Amida {trans-1-[bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl} del ácido 6-chloro-imidazo[2,1-b]thiazol-5-sulfónico,
- 20 [18] N-{ trans-1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl}-3,5-dichlorobenzenesulfonamide,
- [19] Amida { trans-1-[bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl} del ácido 2-naftaleno-1-yl-ethanesulfónico,
- 25 [20] N-{trans-1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl}-fenoxy-methylsulfonamide,
- [21] N-{ trans-1-[Bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl}-(7,7-dimethyl-2-oxo-bicyclo[2.2.1]hept-1-yl)-methylsulfonamide,
- 30 [22] Amida { trans-1-[bis-(4-chloro-phenyl)-methyl]-2-methyl-azetidin-3-yl} del ácido naftaleno-1-sulfónico,

- [23] N-{ trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fenoxi-bencensulfonamida,
- [24] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 1,3,5-trimetil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- [25] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido benzo[b]tiofen-3-sulfónico,
- [26] Amida { trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il} del ácido 5-metil-1-fenil-1H-pirazol-4-sulfónico,
- [27] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-metil-4-fluoro-bencensulfonamida,
- [28] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-(4-fluoro-bencil)-4-fluoro-bencensulfonamida,
- [29] N-{trans-1-[Bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-propil-4-fluoro-bencensulfonamida,
- [30] N-{trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-(metilsulfonil)-4-fluoro-bencensulfonamida,
- [31] N-{trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-N-bis (4-fluoro-bencensulfonamida),
- [32] N-{(trans-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il)-4-fluoro-bencensulfonamida, y
- [33] N-{(2R,3S)-1-[bis-(4-cloro-fenil)-metil]-2-metil-azetidin-3-il}-4-fluoro-bencensulfonamida

opcionalmente en forma de un N-óxido, una sal correspondiente o un solvato correspondiente.

17. Procedimiento para la preparación de compuestos azetidínicos sustituidos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, caracterizado en que al menos un compuesto de fórmula general II



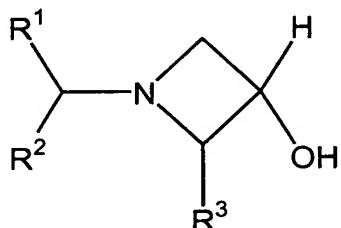
II

- 10 en la cual R¹ a R⁴ tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X¹-SO₂-R⁶ o X²-CO-R¹¹, en la cual R⁶ y R¹¹ tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 y X¹ y X² son grupos salientes, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶ o un grupo -O-CO-R¹¹, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),
- 15 y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual R⁵ representa un grupo -O-SO₂-R⁶ o un grupo -O-CO-R¹¹, reacciona con amoniaco para obtener un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R⁵ representa un grupo -NH₂, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),
- 20 y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual R⁵ representa un grupo -NH₂, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X³-COR⁷, X⁴-SO₂-R⁸ o X⁵-SO₂-R¹⁰, en la cual R⁷, R⁸ y R¹⁰ tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-15 y
- 25 y opcionalmente al menos uno de los compuestos mencionados anteriormente, en el cual R⁵ representa un grupo -NH₂, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X³-COR⁷, X⁴-SO₂-R⁸ o X⁵-SO₂-R¹⁰, en la cual R⁷, R⁸ y R¹⁰ tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-15 y

X^3 , X^4 y X^5 representan grupos salientes, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para obtener un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en la cual R^5 representa un grupo $-NH-CO-R^7$, un grupo $-NH-SO_2-R^8$, o un grupo $-NR^9-SO_2-R^{10}$ con R^9 representando un átomo de hidrógeno, y opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

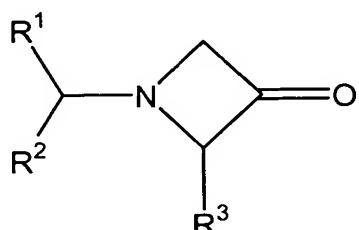
5 y opcionalmente al menos un compuesto de fórmula general I, en la cual R^5 representa un grupo $-NR^9-SO_2-R^{10}$ con R^9 representando un átomo de hidrógeno, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X^6-R^9 , en la cual R^9 tiene la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 con la excepción de un átomo de hidrógeno, y X^6 representa un grupo saliente, para obtener al menos un compuesto de fórmula general I de acuerdo con la reivindicación 1, en el cual R^5 representa un grupo $-NR^9-SO_2-R^{10}$, y 10 opcionalmente purificando y/u opcionalmente aislando dicho(s) compuesto(s),

15 o bien, que al menos un compuesto de fórmula general III,



III

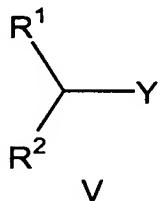
20 en la cual R^1-R^3 tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, se oxida para obtener al menos un compuesto de fórmula general IV,



IV

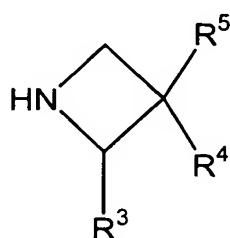
en la cual R¹-R³ tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, que es opcionalmente purificada y/u opcionalmente
 5 aislada, y reacciona con al menos un compuesto de fórmula general R^{5a}H, en el cual R^{5a} representa un grupo -NH₂ o un grupo -NHR⁹, en el cual R⁹ tiene la significación indicada anteriormente, el compuesto resultante es opcionalmente purificado y/u opcionalmente aislado y opcionalmente reacciona con al menos un compuesto de fórmula general X³-CO-R⁷, X⁴-SO₂-R⁸ o X⁵-SO₂-R¹⁰, en el cual R⁷,
 10 R⁸ y R¹⁰ tienen la significación indicada anteriormente y X³, X⁴ y X⁵ representan grupos salientes, en un medio de reacción, opcionalmente en presencia de al menos una base, para obtener un compuesto de fórmula general I de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, en el cual R⁵ representa un grupo -NH₂, un grupo -NH-CO-R⁷, un grupo -NH-SO₂-R⁸, o un grupo -NR⁹-SO₂-R¹⁰,
 15 que es opcionalmente purificado y/o aislado.

18. Procedimiento para la preparación de compuestos azetidínicos sustituidos de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, caracterizado en que al menos un compuesto de fórmula general V,



20

en el cual Y representan un átomo de halógeno, preferiblemente un átomo de cloro o un átomo de bromo, y R¹ y R² tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, reacciona con al menos un compuesto de fórmula general VI,
 25



VI

5 optionalmente en forma de una sal, en el cual R³, R⁴ y R⁵ tienen la significación de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16, en un medio de reacción adecuado, optionalmente en presencia de una base, y el (los) compuesto(s) azetidínico(s) resultante(s) es/son optionalmente purificado(s) y/u optionalmente aislado(s).

10 19. Medicamento que comprende al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y optionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

15 20. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 para la modulación de los receptores cannabinoides, preferiblemente receptores cannabinoides 1 (CB₁), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunológico, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos de la reproducción.

20 21. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 para la profilaxis y/o tratamiento de las disfunciones de la ingesta alimentaria, preferiblemente seleccionadas del grupo consistente en bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), más preferiblemente obesidad.

25 22. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

30 23. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 para la profilaxis y/o tratamiento del abuso y/o adicción de alcohol, abuso y/o adicción de nicotina, abuso y/o adicción de drogas y/o abuso y/o adicción de medicamentos, preferiblemente el abuso y/o adicción de drogas.

24. Medicamento de acuerdo con la reivindicación 19 o 20 para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más trastornos seleccionados del grupo consistente en esquizofrenia, ansiedad, depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos, trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, ataques de pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, Morbus Parkinson, Morbus Huntington, Morbus Alzheimer, Enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia oral tardía, trastornos bipolares, cáncer, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos, distonía, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio, trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos de la memoria, prurito, dolor o para la potenciación del efecto analgésico de analgésicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.
- 15 25. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la modulación de los receptores cannabinoides, preferiblemente receptores cannabinoides 1 (CB₁), para la profilaxis y/o tratamiento de trastornos del sistema nervioso central, trastornos del sistema inmunológico, trastornos del sistema cardiovascular, trastornos del sistema endocrino, trastornos del sistema respiratorio, trastornos del tracto gastrointestinal o trastornos de la reproducción.
- 20 26. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de disfunciones de la ingesta alimentaria, preferiblemente seleccionadas del grupo consistente en bulimia, anorexia, caquexia, obesidad y diabetes mellitus de tipo II (diabetes mellitus no insulino-dependiente), más preferiblemente obesidad.
- 25 27. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y

opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de psicosis.

28. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más

5 de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y
opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la
preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento del abuso y/o
adicción de alcohol, abuso y/o adicción de nicotina, abuso y/o adicción de drogas
y/o abuso y/o adicción de medicamentos, preferiblemente el abuso y/o adicción
10 de drogas.

29. Uso de al menos un compuesto azetidínico sustituido de acuerdo con una o más

de las reivindicaciones 1-16 incluidos los compuestos no reivindicados y
opcionalmente uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables, para la
15 preparación de un medicamento para la profilaxis y/o tratamiento de uno o más
trastornos seleccionados del grupo consistente en esquizofrenia, ansiedad,
depresión, epilepsia, trastornos neurodegenerativos, trastornos cerebelosos,
trastornos espinocerebelosos, trastornos cognitivos, trauma craneal, ataques de
pánico, neuropatía periférica, glaucoma, migraña, Morbus Parkinson, Morbus
20 Huntington, Morbus Alzheimer, Enfermedad de Raynaud, temblores, trastornos
compulsivos, demencia senil, trastornos tímicos, discinesia oral tardía, trastornos
bipolares, cáncer, trastornos de movimiento inducidos por medicamentos,
distorción, shock endotoxémico, shock hemorrágico, hipotensión, insomnio,
trastornos inmunológicos, placas escleróticas, vómitos, diarrea, asma, trastornos
25 de la memoria, prurito, dolor, o para la potenciación del efecto analgésico de
analgesicos narcóticos y no narcóticos, o para influir sobre el tránsito intestinal.

Resumen

La presente invención se refiere a compuestos azetidínicos sustituidos de fórmula general (I), a métodos para su preparación, a medicamentos que comprenden estos 5 compuestos así como a su uso para la preparación de un medicamento para el tratamiento de humanos y animales.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
999
1000